

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus dem Institut für Humangenetik

Bloom – Syndrom.

Klinik und Genetik einer seltenen, genetisch bedingten Krankheit mit ausgeprägten
phänotypischen Merkmalen und erhöhtem Tumorrisiko.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin

durch die Medizinische Fakultät

der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von

Heiko Löser

aus Castrop – Rauxel

2009

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. M. Forsting

1. Gutachter: Herr Univ.-Prof. Dr. med. E. Passarge

2. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. B.P. Hauffa

Tag der mündlichen Prüfung: 30. November 2009

Für Virág, Klara Napsugár

und

meine Eltern.

INHALTSVERZEICHNIS

SEITE

1	Einleitung	- 5 -
2	Patienten und Methoden	- 8 -
2.1	Arbeitsweise	- 8 -
2.2	Patienten	- 10 -
2.3	Labor-Methoden	- 11 -
2.3.1	Untersuchung der Schwesterchromatidaustauschrate (SCE)	- 12 -
2.3.2	Untersuchung auf chromosomale Instabilität.....	- 12 -
2.3.3	Molekulare Untersuchungen des <i>BLM</i> -Gens	- 12 -
3	Ergebnisse	- 13 -
3.1	Patienten 1 - 18	- 14 -
3.2	Übersicht der Untersuchungsbefunde	- 47 -
3.2.1	Wachstum.....	- 48 -
3.2.2	Fütterungsprobleme.....	- 50 -
3.2.3	Malignome	- 50 -
3.2.4	Manifestationen an der Haut	- 51 -
3.2.5	Infektanfälligkeit	- 53 -
3.2.6	Diabetes mellitus	- 53 -
3.2.7	Stimmlage	- 53 -
3.2.8	Soziale / geistige Entwicklung	- 54 -
3.2.9	Pränataldiagnostik	- 54 -
3.3	Formalgenetische Befunde	- 55 -
3.3.1	Familienstammbäume	- 56 -
3.4	Fotodokumentation	- 60 -
3.5	Übersicht der Laborbefunde	- 68 -
3.5.1	Durchschnittliche Anzahl der Schwesterchromatidaustausche pro Metaphase ..	- 68 -
3.5.2	Chromosomale Instabilität	- 69 -
3.5.3	Molekulargenetische Befunde.....	- 70 -
3.5.4	Immunglobuline	- 71 -
4	Diskussion.....	- 73 -
5	Zusammenfassung	- 92 -
6	Literaturverzeichnis	- 93 -
7	Anhang	- 103 -
7.1	Abkürzungsverzeichnis.....	- 103 -
7.2	Rückmeldebogen	- 104 -
8	Danksagung.....	- 105 -
9	Lebenslauf	- 106 -

1 EINLEITUNG

Bloom-Syndrom (BLM; alternativ BLSyn, BLS; OMIM 210900; OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man, frei zugänglich unter <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim>) ist eine seltene autosomal rezessiv erbliche Krankheit mit einem charakteristischen klinischen und zellulären Phänotyp (German, 1969, 1993; Passarge, 1991; German & Ellis, 2002a, 2002b; German et al., 2009).

Die wesentlichen Merkmale des Bloom-Syndroms sind eine ausgeprägte prä- und postnatale Wachstumsretardierung, ein schmales Gesicht mit Dolichocephalie, ein erhöhtes Risiko für ein breites Spektrum maligner Erkrankungen bereits im Kindes- und jungen Erwachsenenalter, unspezifische Immundefekte sowie Fütterungsprobleme mit Nahrungsverweigerung und Regurgitation. Die meisten Patienten entwickeln im Laufe des zweiten Lebensjahres ein charakteristisches, sonnenempfindliches, teleangiektatisches Erythem im Gesicht mit einer schmetterlingsartigen, an Lupus erythematoses (OMIM 152700) erinnernden Konfiguration. Dies führte zu der Bezeichnung „Congenital telangiectic erythema resembling lupus erythematosus in dwarfs“ in der Erstbeschreibung 1954 durch den New Yorker Dermatologen David Bloom (Bloom, 1954a, 1954b). Als dermatologische Komplikationen können schmerzhafte Fissuren der Lippen entstehen und durch Atrophie besonders der unteren Augenlider die Wimpern ausfallen. Bei etwa 3,5 % der Patienten betrifft die Teleangiektasie auch die Konjunktividen. Die Kombination dieser klinischen Zeichen erlaubt in der Regel eine unmittelbare Blickdiagnose (German, 1993). Die molekularen Ursachen des Bloom-Syndroms sind Mutationen im *BLM*-Gen (Ellis et al., 1995a, 1995b). Dieses Gen codiert für eine DNA-Helicase aus der Gruppe der RecQ-Helicasen (German & Ellis, 2002b).

Das auffälligste Merkmal dieser trotz ihrer Seltenheit besonderes Interesse beanspruchenden Krankheit ist das Tumorrisiko, das bei etwa jedem viertem Patienten eintritt, und bei allen jenseits des 40. Lebensjahres (German, 1972, 1997; Passarge, 1983; German & Ellis 2002a, 2002b). Bei keiner anderen Erkrankung des Menschen findet sich ein derart hohes Tumorrisiko, das nicht selten durch Auftreten von mehr als einem Primärtumor bei ein und demselben Patienten eintritt. Maligne Tumoren treten mit durchschnittlich 24,7 Jahren auf (German, 1972; 1997; German & Ellis 2002a, 2002b; German et al., 2009; Passarge, 1991). Das Risiko, an einer Neoplasie zu erkranken, steigt mit dem Alter.

Die Lebenserwartung von Patienten mit Bloom-Syndrom beträgt durchschnittlich 25,6 Jahren entsprechend etwa ein Drittel der Lebenserwartung in der Bevölkerung Westeuropas generell (German & Ellis, 2002a, 2002b). Der älteste bekannte Patient ist 49 Jahre alt (German et al., 2009;

sowie unveröffentlichte Daten). Maligne Tumoren sind die häufigste Todesursache bei Bloom-Syndrom, gefolgt von chronisch pulmonalen Erkrankungen infolge Immundefizienz oder ösophagealer Regurgitation.

Vermutlich ursächlich mit dem Tumorrisiko assoziiert ist ein ebenfalls charakteristischer zellulärer Phänotyp. Metaphasechromosomen aus Lymphozyten- und Fibroblastenkulturen, sowie aus Chromosomen-Direktpräparaten aus Knochenmark zeigen in einem hohen Anteil der Zellen (ca. 5-30 %) variable Strukturveränderungen (German, 1964, 1972; German et al., 1965; Passarge, 1972). Diese bestehen aus in Metaphase lichtmikroskopisch sichtbaren Brüchen in einem oder beiden Chromatiden, Chromosomenfragmenten und dizentrischen Chromosomen, wie man sie nach Einwirkung durch Röntgenstrahlen und chemischen Mutagenen beobachten kann, sowie einem Austausch zwischen homologen Chromosomen.

Besonders charakteristisch ist eine um etwa 10-fach erhöhte Rate von Austauschen zwischen Schwesterchromatiden (SCE, Sister Chromatid Exchange) in Metaphasechromosomen. In einer Metaphase von Patienten mit Bloom-Syndrom kann man lichtmikroskopisch nach differentieller Darstellung der Schwesterchromatiden ca. 40 - 70 SCEs gegenüber 6-10 in normalen Zellen beobachten (Chaganti et al., 1974; German, 1972; Bartram et al., 1976; German & Ellis 2002a, 2002b). Bloom-Syndrom ist die einzige bekannte Krankheit mit einer erhöhten spontanen SCE-Rate. Dies gilt deshalb als definitiver diagnostischer Test (German, 1993; German & Ellis, 2002a, 2002b; Amor-Gu  ret et al., 2008).

Die zellulären Veränderungen spiegeln eine allgemeine Instabilität des Genoms bei dieser Krankheit wider (German, 1972). In ähnlicher Weise tritt dies auch bei einigen anderen Krankheiten auf, z. B. Fanconi-Anämie (Schroeder & German, 1974; Auerbach et al., 2002; Berwick et al., 2007), Ataxia-teleangiectatica (Sun et al., 2002), Werner-Syndrom (Hoehn et al., 1975) und einigen Erkrankungen mit defekter DNA-Reparatur (Bootsma et al., 2001). Die Krankheiten dieser Gruppe werden unter den „Genomischen Instabilitätskrankheiten“ zusammengefasst.

Die wissenschaftliche Analyse des Bloom-Syndroms und seiner unterschiedlichen klinischen, zellulären, molekulargenetischen und populationsgenetischen Aspekte werden seit Anfang der 1960er Jahre systematisch im *Bloom's Syndrome Registry* (BS-Registry, BS-Register) in New York erfasst (German et al., 1977a; 2009). In unregelmäßigen Abständen haben die Betreuer des Bloom-Syndrom Registers Berichte über neue Beobachtungen und Fortschritte veröffentlicht (*Bloom's Syndrome Registry*, Registrars: J. German, M. Sanz, E. Passarge; German et al., 1977a; German et al., 1979; German et al., 1984; German & Passarge, 1989; German et al., 2007a). Zahlreiche andere

Beobachtungen und Ergebnisse sind in einer Website zugänglich (<http://www.med.cornell.edu/bsr> German, Sanz, Passarge, 2009).

Das Ziel dieser Arbeit ist eine systematische Darstellung der klinischen Daten mit Beobachtungen des Verlaufs von 18 seit 1968 von E. Passarge in Hamburg (1968 – 1976) und seit 1976 in Essen beobachteten Patienten mit Bloom-Syndrom (Passarge, 1972; 1983; 1991 und unveröffentlichte Daten). Dies sind alle in Deutschland bisher bekannten und dokumentierten Patienten. Wegen des langen Beobachtungszeitraums von gut 40 Jahren leben von den 18 Patienten gegenwärtig noch 10. Zwei Patienten starben während der Fertigstellung dieser Arbeit. Die bereits zu Beginn dieser Arbeit sechs verstorbenen Patienten wurden nach Aktenlage in diese Arbeit aufgenommen. Die noch lebenden Patienten wurden nachuntersucht, neue Befunde mit den früheren Daten verglichen und in dieser Arbeit dargestellt. In dieser Arbeit werden der Verlauf der Erkrankung durch Veränderungen des klinischen Phänotyps im Laufe des Lebens eines Patienten, Häufigkeit einzelner Merkmale, sowie neue Manifestationen besonders berücksichtigt, wie z. B. das Auftreten eines Diabetes mellitus bei etwa 18 % der Patienten im Erwachsenenalter (German et al., 2009). Bei allen hier beschriebenen Patienten wurde die Diagnose cytogenetisch entweder durch Nachweis einer erhöhten chromosomalen Instabilität vor Einführung der Untersuchungsmethode auf SCE (Chaganti et al., 1974; Bartram et al., 1976) oder danach durch Nachweis einer erhöhten SCE-Rate gesichert. Bei einem Teil der Patienten wurden durch molekulargenetische Untersuchungen im Labor von Prof. James German, New York, Mutationen im BLM-Gen nachgewiesen German & Ellis (unveröffentlichte Daten; Passarge & German, persönl. Mitteilung).

2 PATIENTEN UND METHODEN

2.1 ARBEITSWEISE

Die materielle Grundlage dieser Arbeit ist eine umfangreiche Dokumentation von 18 Patienten mit diagnostisch gesichertem Bloom-Syndrom, die von Prof. E. Passarge von 1968-1976 in Hamburg und seit 1976 in Essen gemeinsam Prof. Dr. Dr. med. h. c. (Medizinische Fakultät Essen, 2000) James German, New York und dem jeweils zuständigen Haus- oder Kinderarzt medizinisch betreut werden.

Die erste Arbeitsphase bestand in retrospektiver Analyse und Dokumentation vorhandener Daten am Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Essen. Für jeden Patienten habe ich eine eigene Datei angelegt und systematisch alle vorhandenen prä-, peri- und postnatalen Befunde, die Stufen der kindlichen Entwicklung und den chronologischen Krankheitsverlauf dokumentiert. In Anbetracht der wesentlichen klinischen Merkmale wurden die Entwicklung des Wachstums, die gestörte Nahrungsaufnahme im Säuglings- und Kindesalter, das Auftreten maligner Tumoren, die Ausprägung der Hautmanifestationen, die Neigung zu Infektionen, Lungenerkrankungen und Diabetes mellitus besonders beachtet und tabellarisch dokumentiert. Informationen über den sozialen Status, die Ausbildung und die für Bloom-Syndrom typische hohe Stimmlage ergänzen die Erhebungen. Die familienanamnestischen Daten wurden als klinische Daten zu anderen Familienmitgliedern und als Stammbaum dokumentiert. Die cytogenetischen, molekulargenetischen und andere spezielle Laborbefunde werden in eigenen Abschnitten dargestellt.

Zu Beginn der Arbeit im Jahr 2003 nahmen Prof. Passarge und ich mit den noch lebenden 12 Patienten und/oder dem betreuenden Hausarzt schriftlich Kontakt auf. Diesem Schreiben war ein Rückmeldebogen (Abschnitt 7.2 - Anhang) zur Vorbereitung auf das Gespräch beigelegt. Nach Vereinbarung eines Termins wurden die Patienten entweder im Institut für Humangenetik (fünf Patienten), bei sich zuhause (fünf Patienten) oder in einer auswärtigen Institution (zwei Patienten, Universitätskinderklinik Düsseldorf; Institut für Humangenetik, Freie Universität Berlin). Alle Untersuchungen erfolgten mit Zustimmung der Patienten selber, oder bei Kindern mit Zustimmung der Eltern. Während der Untersuchung war jeweils mindestens ein Angehöriger der Patienten anwesend. Jede Untersuchung gliederte sich in Interview mit Erhebung der Eigen- und Familienanamnese, eine körperliche Untersuchung sowie eine Fotodokumentation. Für alle Kontakte, Untersuchungen und Fotodokumentation liegt das informierte Einverständnis der betroffenen Personen bzw. bei Kindern der Eltern vor. Die Untersuchungen habe ich gemeinsam

mit Prof. E. Passarge und unter seiner Anleitung durchgeführt. Siebzehn Patienten stammen aus verschiedenen Regionen in Deutschland, einer (Patient 8) aus den Niederlanden.

Das Interview mit den Patienten unterteilten wir in ein offenes und in ein strukturiertes Gespräch. Im ersten Teil wurden je nach Wunsch der Patienten Fragen zur Erkrankung und aktuelle Beschwerden besprochen. Während des strukturierten Teiles befragten wir die Patienten systematisch nach den Manifestationen im Einzelnen, allen Zeichen und Symptomen. Gemeinsam mit den Patienten und Angehörigen erstellten wir im Anschluss einen Familienstammbaum (Abschnitt 3.3.1).

Während der körperlichen Untersuchung dokumentierte ich für jeden Patienten Körperhöhe, Gewicht und Kopfumfang, den Körperbau, die Genitalentwicklung und weitere körperliche Befunde. Die Beurteilung der Haut richtete sich insbesondere auf die An- oder Abwesenheit eines Erythems im Gesicht und Hyper-/Hypopigmentationen am Körper. Anschließend wurden die Patienten in Frontal- und Seitenansicht, das Gesicht in Nahaufnahme sowie ihre vorliegenden Hautmanifestationen fotografiert.

Bei der Familienanamnese wurde gezielt nach der Möglichkeit elterlicher Blutsverwandtschaft gefragt. Ferner wurde das Auftreten von malignen Erkrankungen oder Diabetes mellitus bei anderen Familienmitgliedern besonders beachtet.

In weiteren Arbeitsschritten wertete ich die durch Bearbeitung der Akten und Untersuchungen gewonnenen Daten aus. Die Befunde aller Patienten wurden verglichen, sowie tabellarisch und grafisch unter besonderer Berücksichtigung der diagnostischen Kriterien des Bloom-Syndroms erfasst. Für die Beurteilung der Hautmanifestationen entwickelte ich ein eigenes Schema. Das erste Auftreten eines teleangiektatischen Erythems wurde drei Altersgruppen (< 6 Jahre, 6-16 Jahre, > 16 Jahre) zugeordnet. Die Ausprägung des Erythems unterteilte ich in „stark“ (ausgeprägt mindestens im Gesicht mit Augenbeteiligung, Unterarmen, Händen), „mittel“ (Gesicht ohne Augenbeteiligung und Händen oder alleiniger, ausgeprägter Gesichtshautbefund), „leicht“ (allein auf das Gesicht begrenztes Erythem) und „keine“ (Abschnitt 3.2.4). Die Ergebnisse werden in Abschnitt 3.2 vorgestellt.

Ausgewählte Ergebnisse dieser Arbeit wurden 2007 bei der Jahrestagung der *European Society of Human Genetics* vorgestellt (Passarge & Löser, 2007)

Die Daten der Patienten 17 und 18 konnten erst im Mai 2009 kurz vor Fertigstellung der Arbeit hinzugefügt werden. Sie ist deshalb in mehreren der Grafiken und Tabellen, sowie deren Analyse nicht berücksichtigt. Dies ist gegebenenfalls in einer Fußnote vermerkt.

In dieser Arbeit werden nur Patienten mit durch früher durchgeführte cytogenetische Untersuchungen gesicherter Diagnose Bloom-Syndrom aufgenommen. Diese Untersuchungen bestehen aus Nachweis einer erhöhten Rate von Schwesterchromatid-Austauschen (SCE) in Metaphasen aus Lymphozytenkulturen und/oder dem Nachweis eines erhöhten Anteils von Metaphasen mit Zeichen chromosomaler Instabilität (siehe hierzu auch Abschnitt 3.5).

Die molekulargenetischen Untersuchungen wurden am New York Blood Center, Laboratory of Molecular Genetics, New York (J. German und N.A. Ellis) entweder in Zusammenhang mit dieser Arbeit oder zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt. Falls bei einem Patienten noch keine Mutation bekannt war, haben wir eine EDTA-Blutprobe zur Komplettierung der Daten zur molekulargenetischen Analyse nach New York geschickt. Diese Daten liegen teilweise noch nicht vor.

Alle im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Untersuchungsergebnisse wurden den betreuenden Ärzten und den Patienten mitgeteilt. Ferner wurden neu gewonnene Informationen in das Bloom-Syndrom Register (BSR, German et al., 2009) in New York aufgenommen.

2.2 PATIENTEN

Die Patientengruppe dieser Arbeit besteht aus 10 weiblichen und acht männlichen Patienten (Tabelle 1).

Das durchschnittliche Alter bei ihrer Diagnose beträgt 4,9 Jahre (Spanne: < 1 – 17 Jahre, Standardabweichung, SD: 4,2). Patienten 1 – 10, sowie 17 und 18 lebten zu Beginn dieser Arbeit und wurden persönlich untersucht. Sie werden im Folgenden in der chronologischen Reihenfolge der Zeitpunkte der Untersuchung beschrieben (Abschnitt 3.1 – 3.10).

Das durchschnittliche Alter der Patienten 1-10 bei unserer Untersuchung betrug 20,3 Jahre (Spanne: 6 – 36 Jahre, SD: 8,8). Sechs der 18 Patienten waren zu Beginn der Arbeit (2003) verstorben und konnten deshalb nicht persönlich untersucht werden. Die Patienten 17 und 18 standen für eine persönliche Untersuchung im Rahmen dieser Arbeit nicht zur Verfügung. Sie wurden jedoch von Herrn Prof. E. Passarge untersucht und die Diagnose bestätigt.

Gegenwärtig leben noch zehn der 18 Patienten. Zwei Patienten (Patientin 4, Patientin 5) verstarben während der Erstellung dieser Arbeit. Das Durchschnittsalter der 2009 noch lebenden Patienten beträgt 20 Jahre (Spanne: 9 – 28 Jahre, SD: 8,3).

Tabelle 1 – Basisdaten der 18 Patienten mit Bloom-Syndrom

	Bezeichnung	Geburtsjahr	Diagnosealter	Alter (2009)	Geschlecht	Indexpatient
Patient 1	080481NS	1981	1	28	W	---
Patient 2	080682BN	1982	3	27	M	---
Patient 3	210584JC	1984	4	25	W	---
Patient 4	190580MI	1980	5	†2007	W	---
Patient 5	070767KK	1967	9	†2005	W	---
Patient 6	060886SB	1986	11	23	W	Ja
Patient 7	261080CB	1980	17	29	M	---
Patient 8	031199TV	1999	1	10	M	---
Patient 9	080799DA	1999	<1	10	M	---
Patient 10	090590DA	1990	4	19	W	Ja
Patient 11	290564SB	1964	6	†1985	M	---
Patient 12	040864MK	1964	1	†1992	M	---
Patient 13	120365EN	1965	4	†1983	W	---
Patient 14	300966AC	1966	2	†1971	M	---
Patient 15	300768EN	1968	5	†1991	W	---
Patient 16	050977JT	1977	4	†1993	W	---
Patient 17	121099PF	1999	?	9	W	---
Patient 18	030472AÖ	1972	6	?	M	---

Alter in Jahren, W = weiblich, M = männlich, † = verstorben

2.3 LABOR-METHODEN

Die in dieser Arbeit vorgelegten Daten der Austauschrate von Schwesterchromatiden (SCE) wurden bei früheren Untersuchungen von Metaphasen aus Lymphozytenkulturen gewonnen, ebenso die Daten über chromosomale Instabilität.

Die molekularen Untersuchungen erfolgten am New York Blood Center, Laboratory of Molecular Genetics, New York (J. German und N.A. Ellis, persönliche Mitteilungen). Die diagnostischen Methoden werden im Folgenden kurz vorgestellt.

2.3.1 UNTERSUCHUNG DER SCHWESTERCHROMATIDAUSTAUSCHRATE (SCE)

Bei 13 der 18 Patienten wurde die Austauschrate von Schwesterchromatiden an Metaphasen aus Phytohämagglutinin-stimulierten Lymphozytenkultur nach 72-stündiger Kulturdauer im dunklen in Anwesenheit von 0,05 µg Methotrexat pro ml Standardmedium und 20 µg 5-Bromodeoxyuridin sechs Stunden vor der Chromosomen-Präparation bestimmt (SCE, Chaganti et al., 1974; Bartram et al., 1976). Bei jeder Untersuchung wurde zeitgleich eine Kontrollkultur durchgeführt und ausgewertet. Die Darstellung der unterschiedlichen Anfärbung der Schwesterchromatiden nach Standard-Giemsafärbung beruht auf der unterschiedlichen Substitution in den beiden DNA-Strängen nach zweimaliger DNA-Replikation (Wolff & Perry, 1974). Es konnten nicht alle Patienten mit der SCE-Methode untersucht werden, weil sie verstorben waren bevor diese Methode eingeführt wurde (Latt, 1974; Chaganti et al., 1974; Bartram et al., 1976).

2.3.2 UNTERSUCHUNG AUF CHROMOSOMALE INSTABILITÄT

Untersuchungen auf chromosomale Instabilität (Passarge, 1972) wurde bei 12 der 18 Patienten durchgeführt. Die aus Phytohämagglutinin-stimulierten Lymphozytenkulturen nach 48- und 72-stündiger Kulturdauer nach Standardpräparation gewonnenen Metaphasen wurden mittels einer Standard-Giemsa-Trypsin-Methode und bei ca. 1000-facher Vergrößerung lichtmikroskopisch untersucht. Jeweils wurde zeitgleich als Kontrolle eine Normalperson untersucht.

Bei der Auswertung wurden in den untersuchten Metaphasen folgende chromosomale Strukturveränderungen unterschieden und ihre Häufigkeit festgestellt: (1) Chromatidbruch (Bruch in einem einzelnen Chromatid, (2) Isochromatidbruch (Bruch in beiden Chromatiden, (3) azentrische Chromosomenfragmente, (4) dizentrische Chromosomen, (5) Quadriradialfiguren (Austausch von Chromatiden unmittelbar beieinander liegender Metaphasen [bei Zellen von Individuen mit Bloom-Syndrom typischerweise homologe Chromosomenpaare]).

Weitere einzelne chromosomale Befunde wie Fragmente wurden in den Ergebnissen unter dem Punkt „Sonstige“ zusammengefasst (Abschnitt 3.5.2).

2.3.3 MOLEKULARE UNTERSUCHUNGEN DES *BLM*-GENS

Die Mutationsanalyse des *BLM*-Gens wurde bei 12 der in dieser Arbeit beschriebenen 18 Patienten am New York Blood Center durchgeführt (J. German & N.A. Ellis, persönliche Mitteilung unveröffentlichter Daten). Von bisher nicht untersuchten Patienten wurden EDTA-Blutproben von Patienten und Eltern nach New York geschickt. Die in dieser Arbeit benutzte Nomenklatur der Mutationen entspricht den Empfehlungen von Dunnen & Antonarakis (2000).

3 ERGEBNISSE

Die in dieser Arbeit beschriebenen 18 Patienten stammen aus verschiedenen Gebieten in Deutschland und ein Patient (Nr. 8) aus den Niederlanden (Abb. 1). Die Patienten aus Deutschland entsprechen nahezu allen bisher in Deutschland dokumentierten Patienten mit Bloom-Syndrom. Eine Ausnahme bildet ein in Berlin lebender Patient türkischer Herkunft, über den hier keine vollständigen Daten vorliegen (E. Passarge, persönliche Mitteilung).

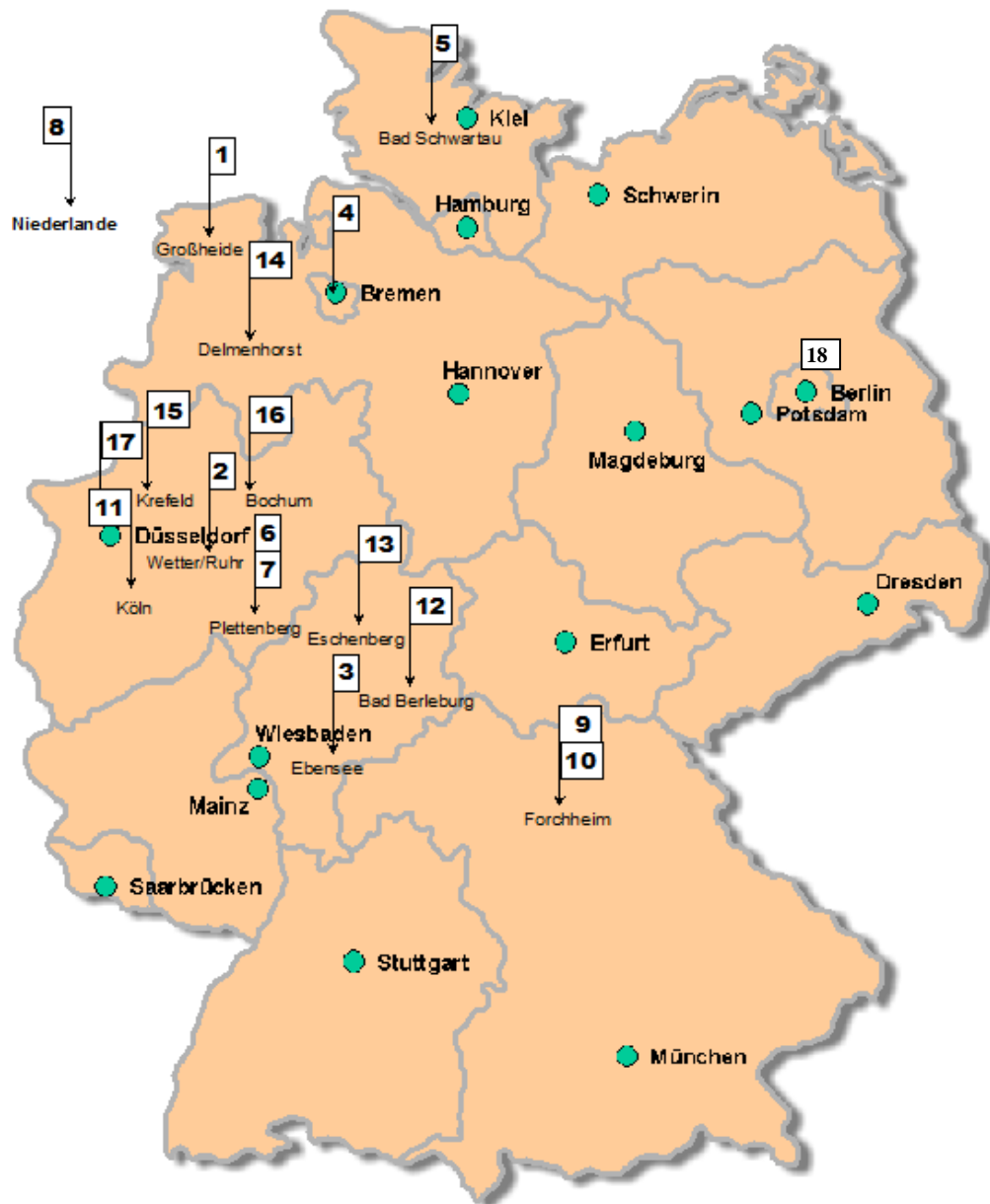


Abb. 1 – Wohnorte der 18 Bloom-Syndrom Patienten, Patientennummern entsprechend Tabelle 1.

3.1 PATIENTEN 1 - 18

Patient 1 - weiblich (080481NS / 83E0930)

Erfassung: Diese im April 1981 geborene Patientin wurde erstmals im Alter von neun Monaten im Kinderkrankenhaus Oldenburg wegen Kleinwuchses und erythematösen Hautverfärbungen im Gesicht vorgestellt. Differentialdiagnostisch zogen die behandelnden Ärzte das Turner-Syndrom (Mosaik) aufgrund X-chromosomaler Monosomie in einer von 30 untersuchten Metaphasen in Betracht (genaue Angaben liegen nicht vor). Die Diagnose Bloom-Syndrom wurde 1982 bei einer Reevaluation im Institut für Humangenetik der Medizinischen Hochschule Hannover durch Dr. S. Flatz und Dr. Ch. Fonatsch klinisch und cytogenetisch gestellt. Zur Bestätigung der Diagnose und Beratung über den zu erwartenden Verlauf wurde die Patientin im April 1983 im Institut für Humangenetik Essen bei Prof. E. Passarge vorgestellt. Anschließend wurde diese Patientin unter der Nummer 104 in das Bloom-Syndrom Register in New York aufgenommen (German & Passarge, 1989). Diese Patientin ist Patientin 6 in Passarge (1991).

Anamnese: Während der Schwangerschaft litt die Mutter im ersten Trimenon unter ausgeprägter Hyperemesis gravidarum. Im 4. Schwangerschaftsmonat (SSM) kam es zu vaginalen Blutungen, im 5. SSM erkrankte sie an Pyelonephritis. Sonographisch wurde im 3. SSM eine fetale Wachstumsretardierung nachgewiesen (genaue Angaben liegen nicht vor). Die Geburt erfolgte drei Tage nach dem errechneten Termin (ET +3). Das Geburtsgewicht betrug 1860 g, die Körperlänge 44 cm und der Kopfumfang 30 cm. Der Apgar-Score war mit 9-10-10 unauffällig. Die Patientin musste während der ersten 14 Tage nach der Geburt wegen Fütterungsproblemen künstlich ernährt werden.

Die motorische Entwicklung verlief altersentsprechend. Die Patientin krabbelte mit sechs Monaten, konnte mit sieben Monaten frei sitzen, mit 11 Monaten selbstständig stehen und mit 14 Monaten laufen. Die Sprachentwicklung sowie die Stimmlage bezeichnete die Mutter als normal im Vergleich zu gesunden gleichaltrigen Kindern.

Anamnestisch ist eine ausgeprägte prä- und postnatale Wachstumsverzögerung mit einer späteren Erwachsenenkörpergröße von 149 cm nachgewiesen. Die Patientin benötigte ein Jahr, um ihr Geburtsgewicht zu verdoppeln. Auch in den folgenden Lebensjahren bis zur beginnenden Pubertät mit acht Jahren (Thelarche und Pubarche: 8. Lebensjahr, Menarche: 11. Lebensjahr) lagen alle drei Wachstumswerte (Gewicht, Körperhöhe, Kopfumfang) stets unterhalb der 3. Perzentile. Seit der Pubertät nahm die Patientin an Gewicht zu. Die Werte der Körperhöhe lagen bis zum

Erwachsenenalter weiterhin unterhalb der 3.-Perzentile, das Gewicht erhöhte sich jedoch auf 59 kg (22 Jahre, 50. Perzentile).

Die Hautmanifestationen (siehe auch Abb. 6.1 und 6.2) traten erstmalig im 9. Lebensmonat auf. Infraorbital und im Wangenbereich entwickelte sich beidseits eine unscharf begrenzte Hautrötung. Im Alter von zwei Jahren entstanden neben den Rötungen auf beiden Wangen (3 cm x 2 cm) auch erstmals Erytheme auf den Fingerrücken. Die Hautveränderungen stellten in den folgenden Jahren vor allem während der Sommermonate unter Sonnenexposition ein erhebliches Problem dar. Trotz Behandlung mit UV-absorbierender Creme waren im Alter von neun Jahren (Juli 1991) neben beiden Wangen und den Augenlidern auch Ohren, Nase und Lippen von Erythemen betroffen. Zu dieser Zeit bestanden nach Aktenlage 12 hyperpigmentierte Hautregionen (0,5 cm x 2 cm bis zu 3 cm x 3,5 cm) und mehr als 10 hypopigmentierte Bereiche.

Seit ihrem ersten Lebensjahr traten häufige Infekte der Atemwege auf. Sie wurden von einer Pneumonie im Kleinkindesalter, Bronchitis mit vier und sieben Jahren sowie rezidivierender Konjunktivitis begleitet. Die Patientin erkrankte nach Angaben der Eltern viermal an Windpocken, beginnend im Kindergarten bis zur Hälfte der Grundschulzeit. Masern traten einmalig auf.

Mit 16 Jahren reagierte die Patientin allergisch mit Krampfanfällen und ausgeprägter Hautreaktion auf Penicillin. Eine Medikamentenallergie auf Penicillin wurde 2001 beim niedergelassenen Dermatologen durch einen Pricktest bestätigt.

Soziale Probleme haben die Patientin im Kindesalter stark belastet. Sie wurde wegen ihres Kleinwuchses und der Hauterscheinungen von Mitschülern als „Monster“ oder „Affengesicht“ bezeichnet (8. Lebensjahr). In der Schule lernte sie im Allgemeinen gut, fiel den Lehrern jedoch durch Vergesslichkeit und Lerndefizite im Bereich der Mathematik auf. Die Patientin berichtete uns, dass sie aktuell eine Ausbildung zur Hauswirtschafterin mache und normale soziale Kontakte habe. Sie rauchte etwa fünf Zigaretten/Tag und nahm seit dem 15. Lebensjahr orale Kontrazeptiva. Über sexuelle Kontakte gab sie keine Auskunft.

Bei der Überprüfung der Operationstauglichkeit der Patientin für eine Zahnbehandlung 2001 im Alter von 20 Jahren wurden erhöhte Blutzuckerwerte bis zu 4 g/l gemessen, sowie eine HbA1c Anteil von 7,5 %. (Normwerte: Blutzucker: 0,60 – 1,2 g/l, HbA1c: ca. < 5-6 %). Nach der Diagnose eines Diabetes mellitus Typ I wurde die Patientin auf eine Insulintherapie mit Lang- und Kurzzeitpräparaten eingestellt (anfangs 6-4-5 Novorapid; Insulin Aspart). Seit 2003 (Lebensalter von 22 Jahren) erhält sie einmal täglich 12 I. E. Lantus 100 (Verzögerungsinsulin) und hält eine strenge Diät ein. Der HbA1c lag im Dezember 2002 bei 6,1 %.

Untersuchungsbefunde: Bei Vorstellung dieser Patientin im Alter von 22 Jahren in Begleitung ihrer Mutter im Juni 2003 sahen wir eine kleinwüchsige junge Frau in gutem Allgemeinzustand. Die körperlichen Maße betrugen: Körperhöhe 149 cm (unterhalb der 3. Perzentile für erwachsene Frauen), Kopfumfang 48 cm, Gewicht 48 kg. Im Gesicht zeigten sich gering ausgeprägte Rötungen auf beiden Wangen (Abb. 6.3 – 6.5). Aufgrund starker Make-up-Abdeckung konnte ihre Intensität nicht eingeschätzt werden. Augenlider, Ohren oder Handrücken waren nicht betroffen. Hypopigmentierte Hautareale fanden sich an der Innenseite des linken Oberarmes und am linken Fuß (ca. 2 cm x 3 cm und 2 cm x 4 cm), hyperpigmentierte Areale an der linken Halsseite (ca. 2 cm x 2 cm), im Bereich des rechten Knies (2 cm x 1 cm) und etwas großflächiger auf der rechten Rückenhälfte (ca. 6 cm x 8 cm).

Die körperliche Untersuchung ergab eine ca. 25 cm x 5 cm großer subkutaner Vorwölbung im Bereich des Oberbauches mit Verdacht auf ein Lipom, das histologisch bisher nicht bestätigt ist. Die Stimmlage war unauffällig. Die Ausbildung der Mammae und Pubesbehaarung war altersentsprechend (Tannerstadien B5 bzw. P6).

Familienanamnese: Bei dem erstellten Familienstammbaum (Abb. 5.1) bis in die 4. Generation konnten keine Verwandtschaftsbeziehungen festgestellt werden. Die Patientin hat einen gesunden Bruder.

Patient 2 – männlich (080682BN / 85E1737)

Erfassung: Dieser Patient wurde im Juni 1982 geboren und im August 1985 im Alter von drei Jahren aufgrund seines Kleinwuchses im Institut für Humangenetik der Universität Düsseldorf vorgestellt. Prof. F. Majewski stellte die Diagnose Bloom-Syndrom. Im Januar 1986 wurde der Patient im Institut für Humangenetik in Essen bei Prof. E. Passarge zur Bestätigung der Diagnose vorgestellt und anschließend unter der Nummer 114 in das Bloom-Syndrom Register aufgenommen (German & Passarge, 1989). Dieser Patient ist Patient 8 in Passarge (1991).

Anamnese: Die Schwangerschaft verlief bis auf eine Pharyngitis der Mutter komplikationslos. Ab dem 8. SSM wurde sonografisch eine Wachstumsverzögerung diagnostiziert (genaue Dokumentation fehlt). Die Geburt erfolgte spontan zum errechneten Entbindungstermin, das Geburtsgewicht betrug 2000 g, die Körperlänge 44 cm und der Kopfumfang 41 cm. Der Apgar-Score war unauffällig (10-10-10).

Der Patient erreichte die Meilensteine kindlicher Entwicklung innerhalb der vorgesehenen Zeiten. Er konnte mit sieben Monaten frei sitzen, mit 10 Monaten selbstständig stehen und mit einem Jahr

laufen. Erste Anzeichen des Sprechens und Verstehens zeigten sich den Eltern mit einem Jahr, mit zwei Jahren sprach er fünf und mit drei Jahren ca. 20 Wörter. Die Stimm lage wurde laut Aktenlage als auffallend hochfrequent beschrieben. Mit 18 Monaten entwickelten sich Fütterungsprobleme. Der Junge verweigerte die Nahrungsaufnahme oder erbrach kurz nach der Fütterung. Nach etwa einem Jahr normalisierte sich diese Problematik.

Das Kind wurde direkt nach der Geburt als „dystroph“ beschrieben, ein definitiver Kleinwuchs jedoch erst im Alter von einem Jahr im Krankenhaus Herdecke festgestellt. Größe und Gewicht lagen unterhalb der 3. Perzentile. Ein Wachstumshormonmangel wurde durch Laboruntersuchung ausgeschlossen. Im Alter von zwei, drei, sechs und neun Jahren lagen Körperhöhe, Kopfumfang und Gewicht jeweils unter der 3. Perzentile. Seit der Pubertät (10 – 12 Jahre) entwickelten sich Bartwuchs und Pubesbehaarung altersentsprechend. Mit 14 Jahren lag die Größe oberhalb der 3. Perzentile und das Körpergewicht im Bereich der 10. Perzentile (Größe: 147,3 cm, Gewicht: 40,8 kg).

Rötungen der Haut im Gesicht und an den Unterarmen zeigten sich erstmals mit zwei Jahren im Urlaub nach Sonnenexposition. Im Alter von drei Jahren bis etwa ins fünfte Lebensjahr hinein traten ausgeprägte Erytheme im Gesicht - speziell an den Wangen - und auf den Handrücken jeden Sommer auf. Seit Ende des sechsten Lebensjahres hat sich die Intensität der erythematösen Hauterscheinungen deutlich reduziert. Da die Gesichtshaut jedoch insgesamt empfindlich war, benutzte der Patient im Sommer präventiv Sonnenschutzcreme mit mindestens Faktor 20. Hypo- und Hyperpigmentationen wurden erstmals 1984 (2 ½ Jahre) bemerkt. Es zeigten sich mehr als 10 Hautareale mit Hypopigmentation, mehrere Hyperpigmentationen besonders im Bereich des linken Oberschenkels und Knies.

Bis auf eine leichte Bronchitis mit drei Jahren litt der Patient in seiner Kindheit nicht unter ausgeprägten Infekten. Einmalig erkrankte er an den Windpocken, Pneumonien traten nicht auf. Im Sommer häufte sich Heuschnupfensymptomatik. Bei einem Allergietest reagierte der Patient auf mehrere Stoffe (Gräser, Pollen, etc.) allergisch. Es gibt keine klinischen Hinweise auf Diabetes mellitus.

In der Grundschule wurde der Patient von Lehrern als „Zappelphilipp“ bezeichnet. Er wiederholte die zweite Klasse und wechselte nach Beendigung der Grundschulzeit zur Hauptschule und schloss diese im Jahr 2000 mit 18 Jahren ab. Mit knapp 14 Jahren wurden sein geistiger Zustand und seine sozialen Beziehungen als unauffällig eingestuft. Er gab an, Kunst und Mathematik zu mögen, hatte jedoch Probleme mit der Rechtschreibung. Um diese Schwäche auszugleichen, besuchte er in der zweiten und dritten Klasse einen Legastheniekurs. Seine Konzentration schien etwas geringer und

nicht so ausdauernd wie bei seinen Mitschülern zu sein. Nach dem Hauptschulabschluss begann er eine Lehre als Koch. Nach drei Monaten wurde ihm gekündigt. Ein zweiter Ausbildungsversuch als Koch endete ebenfalls vorzeitig nach weiteren 4 Monaten.

Im Alter von 21 Jahren erwarb er 2003 einen Kfz-Führerschein und trainierte regelmäßig im Fitnessstudio. Er wartete zum Zeitpunkt unserer Konsultation auf den Beginn einer Fortbildungsmaßnahme der Agentur für Arbeit (Berufsfelder: technisches Zeichnen, Mediengestaltung, elektrischer Bereich).

Untersuchungsbefunde: Bei der Untersuchung des 21-jährigen Patienten in Begleitung des Vaters im Juni 2003 zeigte sich ein junger Mann im guten Allgemeinzustand mit muskulösem Körperbau. Die körperlichen Maße betrugen: Körperhöhe 151,8 cm (unterhalb der 3. Perzentile für erwachsene Männer), Kopfumfang 54 cm, Gewicht 51 kg. Bei der Beurteilung des Hautzustandes (Abb. 6.6 – 6.8) sahen wir eine leichte Rötung beidseits im Wangenbereich sowie an den Ohren. Die Augenlider und Hände waren nicht betroffen. An der linken Thoraxwand zeigten sich vier Areale von jeweils ca. 1 cm x 2 cm Hypopigmentation, eine streifenförmige Hypopigmentation am linken Fuß oberhalb des Knöchels (ca. 3 cm x 1,5 cm) und insgesamt drei hyperpigmentierte Areale am rechten Thoraxrand, am Rücken links lumbal und am rechten Unterschenkel (jeweils ca. 1 cm x 1 cm; Abb. 6.7). Der Patient hatte einen altersentsprechenden männlichen Behaarungstyp mit unauffälligem Penis und palpatorisch verkleinerten Testes.

Aktuell litt der Patient seit etwa drei Wochen unter rezidivierenden Hustenanfällen mit gleichbleibender Dauer und Intensität. Eine weitere Diagnostik stand noch aus. Die Stimmfarbe war dunkel und kräftig, der Patient wirkte während des Gesprächs ruhig und orientiert.

Familienanamnese: Bei dem erstellten Familienstammbaum (Abb. 5.2) bis in die 4. Generation konnten keine Verwandtschaftsbeziehungen festgestellt werden. Auffällig sind die gehäuften Carcinomkrankungen in der Familie (siehe dazu Abschnitt 3.2.3).

Patient 3 - weiblich (210584JC / 96E1573)

Erfassung: Diese Patientin, geboren 1984, wurde mit vier Jahren aufgrund des Kleinwuchses durch ihren Pädiater Dr. G. Heckmann im Universitätsklinikum Gießen vorgestellt. Hier wurde die Diagnose Bloom-Syndrom gestellt.

Im Dezember 1996 wurde sie zur diagnostischen Reevaluation bei Prof. E. Passarge im Institut für Humangenetik der Universität Essen vorgestellt und unter der Nummer BSR202 in das Bloom-Syndrom Register aufgenommen (German et al., 2009; sowie unveröffentlichte Daten).

Anamnese: Patientin 3 wuchs seit ihrer Kindheit bei Adoptiveltern auf. Kontakt zu den leiblichen Eltern besteht nicht, sodass Informationen zur Schwangerschaft und Familienanamnese durch uns nur fremdanamnestisch erfasst werden konnten. Komplikationen oder Auffälligkeiten während der Schwangerschaft sind nicht bekannt. Das Geburtsgewicht betrug 2550 g, die Körperlänge 50 cm und der Kopfumfang 35 cm. Die Entwicklungsstufen Krabbeln, freies Sitzen, Stehen, Laufen und Sprechen/Verstehen verliefen regelgerecht (Brief der Universitätskinderklinik Gießen, 06/1988). Probleme ergaben sich jedoch bei der Ernährung. Das Trinken wurde von den Ärzten als „problematisch“ bezeichnet, außerdem verweigerte sie oft die Nahrungsaufnahme bzw. erbrach kurz nach der Fütterung. Die Ernährungsprobleme reduzierten sich etwa ab dem Kleinkindalter. Mit 13 Jahren lag die Körperhöhe im Bereich der 3. Perzentile und das Gewicht knapp oberhalb der 10. Perzentile. Der Kopfumfang betrug 52 cm.

Im ersten Lebensjahr wurden zum ersten Mal unscharf begrenzte rote Flecken beidseits im Bereich der Wangenhaut beobachtet. Seit dem ersten Lebensjahr entwickelte sich nach Sonnenexposition neben Wangenerythemen eine beidseitige Konjunktivitis. Zwei große Hyperpigmentationen wurden erstmals 1987 beschrieben (Universitätsklinikum Gießen). Im Grundschulalter trat etwa alle zwei Monate, zeitgleich mit den Infekten, ein Hautausschlag auf. Mit 12 und 14 Jahren zeigte sich ein unauffälliger Hautbefund (Hautklinik des Universitätsklinikums Essen; Abb. 6.9).

Die Patientin berichtete 2003 über gelegentlich (etwa zweimal/Jahr) auftretende, generalisierte Hautausschläge mit Rötung und Juckreiz auch im Winter ohne intensive Lichtexposition. Vermutet wurde eine allergische Reaktion, die jedoch dermatologisch bisher nicht bestätigt wurde. Ein Jahr nach unserer Untersuchung (Juli 2004) beschrieb die Patientin per email über mehrere ca. 3 mm große, quaddelartige Hautveränderungen am linken unteren Augenrand und am rechten Augenlid (weitere Angaben liegen nicht vor).

Infektionen traten bei dieser Patientin nur mäßig gehäuft auf. In der dritten Lebenswoche erkrankte sie an einer Stomatitis und mit vier Wochen an einer Rötelninfektion. Im siebten Lebensmonat wurden eine Otitis media und mit einem Jahr ausgeprägte Windpocken beschrieben. Mit sieben Jahren erkrankte die Patientin erneut an den Röteln. 1996 waren Halslymphknoten geschwollen (rechts: 1,5 cm, links 1 cm). Die Vergrößerungen schwankten in ihrer Ausdehnung und bildeten sich nach zwei Jahren spontan zurück (keine histologische Befundsicherung). Uns berichtete die Patientin weiterhin, dass sie seit einigen Jahren jeweils im Winter an Infekten mit jeweils 40 °C Fieber erkrankte. Die Behandlung erwies sich aufgrund einer Medikamentenallergie (Penicillin, Paracetamol) als problematisch. Anzeichen für einen Diabetes mellitus bestanden nicht (Blutzucker am 20. 07. 2001 im Alter von 17 Jahren: 0,81 g/l).

Die Patientin wurde termingerecht mit sechs Jahren eingeschult. Sie wiederholte die neunte Klasse (nach eigenen Angaben wegen Arbeitsüberlastung durch das gleichzeitige Erlernen zweier Fremdsprachen: Englisch und Französisch). Nach der 10. Klasse verließ sie die Schule. Ihre gesamte Schulzeit verbrachte sie ohne größere Probleme mit Lehrern oder Mitschülern. Sie sei zwar stets die Kleinste der Klasse gewesen, persönliche Konflikte ergaben sie daraus jedoch nicht. Die Patientin fühlte sich nicht überfordert oder weniger belastbar als ihre Mitschüler. 2001 begann sie eine Ausbildung zur Kinderkrankenschwester – ihr Examen fand im Frühjahr 2004 statt. Danach plante sie eine Arbeit an ihrer Ausbildungsstätte in Offenbach (Bereich Intensivmedizin). Ihr weiteres soziales Leben beschrieb sie als normal und altersentsprechend. Sie nahm seit zwei Jahren regelmäßig orale Kontrazeptiva. Seit etwa 2007 versucht die Patientin schwanger zu werden und wird hormonell unterstützt. Sie hatte nach eigenen schriftlichen Angaben zwei frühe spontane Fehlgeburten. Aktuell (07/2009) ist die Patientin erneut schwanger (ca. 5. SSW). Sonografisch sei eine 7 mm große Fruchthöhle sichtbar.

Untersuchungsbefunde: Bei der Vorstellung der Patientin im Juli 2003 im Alter von 19 Jahren sahen wir eine junge Frau in gutem Allgemeinzustand. Der Adoptivvater war während der Untersuchung anwesend. Ihre körperlichen Maße zum Zeitpunkt der Untersuchung betrugen: Körperhöhe 155 cm, Kopfumfang 52 cm, Gewicht 44,3 kg. Diese Werte liegen jeweils unterhalb der 3. Perzentile für erwachsene Frauen.

Bei der dermatologischen Untersuchung fanden wir weder erythematöse Hautveränderungen noch Hyper- und Hypopigmentationen. Mammaeausbildung und Pubesbehaarung waren altersuntypisch für eine 19-jährige (Tannerstadien: B3, P4). Die Stimmlage war unauffällig, aktuelle Erkrankungen lagen nicht vor.

Familienanamnese: Die Patientin lebt seit der Kindheit bei Adoptiveltern (Abb. 5.3). Weitere Informationen zur Familienanamnese liegen nicht vor.

Patient 4 - weiblich (190580MI / 85E2548)

Erfassung: Bei dieser im Mai 1980 geborenen wurde durch ihren Kinderarzt in Bremen mit zwei Jahren wegen Kleinwuchs die Verdachtsdiagnose Russell-Silver-Syndrom gestellt. Ein Turner-Syndrom wurde durch einen normalen weiblichen Karyotyp ausgeschlossen. Mit fünf Jahren wurde die Diagnose Bloom-Syndrom durch Priv. Doz. Dr. P. Meinecke gestellt (Abteilung Medizinische Genetik, Kinderkrankenhaus Altona). Zur Bestätigung der Diagnose und Beratung über den zu erwartenden Verlauf wurde die Patientin im Juli 1986 im Alter von sechs Jahren bei Prof. E.

Passarge vorgestellt. Anschließend erfolgte die Aufnahme in das Bloom-Syndrom Register unter der Nummer 118 (German & Passarge, 1989). Diese Patientin ist Patientin 9 in Passarge (1991).

Anamnese: Pränatal zeigte sich sonografisch eine Wachstumsverzögerung (keine weiteren Angaben). Im vierten Schwangerschaftsmonat traten für zwei Wochen vaginale Blutungen bei der Mutter auf. Die Geburt erfolgte 19 Tage nach errechnetem Termin (ET +19) unter Abgang von grünem Fruchtwasser bei vorliegender Nabelschnurumschlingung. Die Körperlänge betrug 42 cm bei einem Geburtsgewicht von 1950 g und 29 cm Kopfumfang. Das Neugeborene wurde als dystroph beschrieben. Postpartal entwickelte das Kind eine Sepsis mit Osteomyelitis des linken Humerus und wurde bis zum sechsten Lebensmonat stationär behandelt (weitere Angaben liegen nicht vor).

Die motorische Entwicklung verlief nach Angaben der Eltern insgesamt leicht verzögert (keine genauen Werte vorliegend). Die Patientin lief mit 18 Monaten, Sprechen und Verstehen konnte sie altersgerecht mit etwa 21 Monaten. Die Stimmlage wurde als unauffällig beschrieben. Bis zum sechsten Lebensjahr ergaben sich erhebliche Fütterungsprobleme in Form von Nahrungsverweigerung und Erbrechen.

Seit der Geburt wurde ein verzögertes Wachstum des Kindes beobachtet. Schilddrüsen- und Wachstumshormonwerte lagen im Normalbereich. Zur Einschulung (siebtes Lebensjahr) betrug die Körperhöhe 112 cm und das Gewicht 18 kg (jeweils im Bereich der 3. Perzentile für gleichaltrige Mädchen). Anzeichen für einen Diabetes mellitus bestanden bis zu ihrem Tod im Alter von 27 Jahren nicht.

Hautveränderungen in Form einer sonnensensitiven, unscharf begrenzten Rötung der linken Wange (später auch beidseits) wurden zuerst im März 1982 im zweiten Lebensjahr von den Eltern beobachtet. Das Hautbild normalisierte sich im Winter, nahm im folgenden Frühling aber wieder an Intensität zu. Seit ca. 1985, im fünften Lebensjahr, ging die Intensität der Hautrötungen deutlich zurück. Im Dezember 1985 beschrieb der Hausarzt ein nur noch diskretes teleangiektatisches Gesichtserythrem (Stirn, Wangen und Nasenrücken sowie ansatzweise an den Lippen), sowie Pigmentverschiebungen am gesamten Körper – verstärkt am Hals (Abb. 6.10).

Die Patientin erkrankte etwa bis zu ihrem 20. Lebensjahr regelmäßig an Infektionskrankheiten. Besonders in den ersten sechs Lebensmonaten bestand eine ausgeprägte Erkrankungsneigung mit Infektionen der oberen Atemwege, eitrigen Infektionen (Sinusitis, Otitis, Bronchitis) und multiplen gastrointestinalen Infekten. Im zweiten Lebensjahr erkrankte sie an Keuchhusten. Auch nach dem sechsten Lebensjahr erkrankte die Patientin häufig (genauere zeitliche Angaben liegen nicht vor) an Bronchitis, Otitis media und leichten Infekten. Die Windpocken traten im März 1988 (sieben Jahre)

sehr ausgeprägt auf. Die Patientin erkrankte nach Angaben der Mutter mehrere Male an Scharlach, jedoch nie an Masern oder Röteln (Impfungen erfolgt). Alle Impfungen sind erfolgt und wurden gut vertragen. Mit gut acht Jahren wurde sie aufgrund einer Pneumonie und schweren Infekten im Bereich der oberen Luftwege behandelt. Während der Untersuchungen wurde zudem eine Splenomegalie festgestellt. Zwei Jahre später erkrankte sie an Konjunktivitis und weiterhin rezidivierenden Infekten mit Lymphknotenschwellung im Halsbereich. Die Patientin berichtete, dass die Infektionen ca. seit 1998 im Alter von 18 Jahren deutlich nachgelassen haben. Etwa einmal im Jahr erkrankt sie an einem fieberhaften Infekt für etwa drei Tage mit Temperaturen bis zu 41 °C axillär.

Die Patientin wurde mit sieben Jahren eingeschult. Aufgrund ihrer geringen Körpergröße ergaben sich Probleme mit ihren Mitschülern (keine weiteren Angaben). Nach zweieinhalb Jahren auf der staatlichen Schule wechselte sie auf eine Waldorfschule. Nach eigenen Angaben ergaben sich aufgrund der hohen Schülerzahl (bis zu 40 Schüler pro Klasse) sowohl schulisch als auch sozial Defizite. Die Mutter berichtete über Konzentrationsprobleme der Patientin.

Die 8. bis zur einschließlich 12. Klasse verbrachte sie in einem Internat in der Klasse für entwicklungsverzögerte und lernbehinderte Schüler. Auch hier berichtete die Patientin über Verständnisprobleme (Mathematik, Geschichte, Chemie und Physik). Klassenarbeiten bestand sie im mittleren Klassendurchschnitt. Allgemein fiel ein ausgeprägtes Desinteresse an allem Schulischen auf. Ein jugendpsychiatrischer Befund beschrieb im Dezember 1990 (10 Jahre) „spezifische emotionale Störungen mit Empfindsamkeit und Abkapselung“ - das Intelligenzniveau wurde als „normal“ eingestuft. Nach der Schule leistete die Patientin ein freiwilliges soziales Jahr im Altersheim und arbeitete danach dreieinhalb Jahre als Schwesternhelferin. Diese Arbeit (30 h / Woche) empfand sie als zu belastend, sodass sie kündigte und zum Zeitpunkt unseres Gesprächs eine neue Arbeitsstelle suchte.

Untersuchungsbefunde: Während der Vorstellung der Patientin im Juli 2003 im 23. Lebensjahr in Anwesenheit der Mutter zeigte sie das Bild einer kleinwüchsigen jungen Frau in gutem Allgemeinzustand. Sie war nur teilweise zu einer körperlichen Untersuchung bereit, sodass eine Gesamtbeurteilung des Hautzustandes nur anamnestisch zu erheben war. Die körperlichen Maße betrugen: Körperhöhe 142 cm, Gewicht 38,5 kg (Patientenangabe), Kopfumfang 49 cm. Alle Werte lagen unterhalb der 3. Perzentile für erwachsene Frauen. Im Gesichtsbereich war trotz starkem Make-ups ein unscharf begrenztes, beidseitiges Wangenerythem erkennbar (Abb. 6.11 – 6.13). Augenlider, Nase, Ohren und Hände waren nicht betroffen. Hypopigmentationen zeigten sich am Rücken rechts paralumbal (3 cm x 3,5 cm) sowie im Abdomenbereich rechts der Medianlinie (3 cm x 2 cm). Die Patientin beschrieb weitere Hypopigmentationen an beiden Oberschenkeln (keine

Angaben zur Anzahl und Ausdehnung). Hyperpigmentationen bestanden laut Angaben der Patientin nicht. Aktuelle Erkrankungen lagen nicht vor, die Stimmlage war unauffällig. Ein gynäkologischer Status konnte nicht erhoben werden.

Weitere Entwicklung - Tumorerkrankung: Seit Januar 2007, im Alter von 26 Jahren, klagte die Patientin über Völlegefühl besonders beim Essen. Sie verlor innerhalb von drei Monaten fünf Kilogramm Körpergewicht. Nach Diagnostik zeigte sich ein bereits ossär bereits weitverbreitet metastasiertes Magencarcinom (Befunde der Städtischen Kliniken Bremen). Der histologische Befund beschreibt ein schlecht differenziertes Siegelringcarcinom, diffuser Typ nach Laurén, Tx N1 M1. Das CT-Abdomen zeigte retroperitoneale, aortale Lymphknotenvergrößerungen sowie ossäre Läsionen. Fast sämtliche Wirbelkörper im BWS- und LWS-Bereich waren betroffen. Nach Implantation eines Venenportes wurde die Patientin chemotherapeutisch mit Cisplatin, Folinsäure und 5-Fluoruracil (PLF-Protokoll) behandelt. Aufgrund der bei Bloom-Syndrom zu erwartenden erhöhten Sensibilität des Knochenmarks der Patientin wurde die Dosis auf 33 % reduziert. Im Juni 2007 folgte die palliative Radiotherapie mit 15 Einzeldosen (jeweils 1,8 Gy). Der Allgemeinzustand verschlechterte sich zunehmend, mehrfach wurde Aszites abpunktiert. Im Juli 2007 erfolgte daher der Therapieabbruch bei 27 Gy-Gesamtdosis. Die Patientin verstarb am 10. Juli 2007 im Alter von 27 Jahren. Eine Autopsie lehnten die Eltern ab.

Familienanamnese: Bei dem erstellten Familienstammbaum (Abb. 5.4) bis in die 4. Generation konnten keine Verwandtschaftsbeziehungen festgestellt werden. Die Eltern sind seit 1983 geschieden. Auffällig sind die gehäuften Diabetes mellitus (Typ I und II) – Erkrankungen in der Familie der Mutter (siehe dazu Abschnitt 3.2.6).

Patient 5 - weiblich (070767KK / 77E0937)

Erfassung: Bei dieser im Juli 1967 geborenen Patientin wurde der Verdacht auf Bloom-Syndrom im Alter von drei Jahren in der Universitätskinderklinik Kiel geäußert (genauere Angaben liegen nicht vor). Im Alter von fast 10 Jahren wurde die Diagnose aufgrund des klinischen Bildes (Kleinwuchs, Hautmanifestationen) durch Dr. U. Goll und Frau Prof. M. Tolksdorf in Kiel endgültig bestätigt. Im gleichen Jahr erfolgte auf deren Bitte eine Konsiliaruntersuchung durch Prof. E. Passarge in Kiel. Diese Patientin wurde danach unter der Nummer 63 in das Bloom-Syndrom Register aufgenommen (German et al., 1977b). Diese Patientin ist Patientin 9 in Passarge (1991).

Anamnese: Pränatale Probleme während der Schwangerschaft sind nicht bekannt. Die Patientin wurde mit einem Geburtsgewicht von 2020 g und einer Länge von 45 cm geboren. Der

Kopfumfang und genauere Angaben zum Entbindungstermin sind nicht dokumentiert. Sie erreichte die motorischen Entwicklungsstadien in den vorgesehenen Zeiträumen: selbstständiges Sitzen mit 13 Monaten, Stehen mit 15 Monaten, Laufen mit 18 Monaten. Die Sprachentwicklung begann mit 24 Monaten. Die Stimme wird als auffallend hoch beschrieben. Die Ernährung stellte während der ersten neun Monate mit regelmäßigem Erbrechen und Nahrungsverweigerung ein großes Problem dar.

Anamnestisch ist eine ausgeprägte prä- und postnatale Wachstumsverzögerung nachgewiesen. Mit 14 Jahren lagen die Wachstumswerte knapp unterhalb der 3. Perzentile. Spätere Werte sind nicht dokumentiert. Im September 2001, im Alter von 34 Jahren, klagte die Patientin über Gewichtsabnahme und verminderten Appetit. Seit Dezember 2002 bis zu unserem Untersuchungstermin im August 2003 reduzierte sich ihr Gewicht ungewollt von 35 kg auf 29 kg. Diagnostische Untersuchungen wurden nicht durchgeführt.

Rötungen im Bereich von Mund und Augenlidern traten erstmals 1968 mit knapp einem Jahr während starker Sonnenexposition im Urlaub auf. Im zweiten Lebensjahr (Sommer 1969) zeigten sich erythematöse Hautveränderungen auch auf den Unterarmen, den Handrücken, dem Gesicht und auf beiden Fußrücken. Mit 11 Jahren wurden Teleangiektasien auf Handrücken und Lippen sowie eine Pigmentation im Irisbereich beschrieben. Ab etwa dem 13. Lebensjahr war ein deutlicher Rückgang der Hautprobleme zu verzeichnen (Abb. 6.14). Seit dem 18. Lebensjahr beschrieb die Patientin nur noch leichte Gesichtsrötungen während des Sommers (Abb. 6.15).

Infektionen der oberen Luftwege traten seit der vierten Lebenswoche auf. Die Patientin litt während des ersten Winters unter ausgeprägten Infektionen der oberen und unteren Luftwege, die sich jedoch antibiotisch gut behandeln ließen. Im Alter von einem Jahr erkrankte sie insgesamt dreimal an Otitis media sowie mehrmals an Bronchitis (genauere Angaben liegen nicht vor). Die Infektionshäufigkeit ging nach etwa einem Jahr zurück. Der Verlauf von Mumps, Windpocken und Masern war deutlich ausgeprägter als üblich. Bei einer Untersuchung mit 18 Jahren wurden häufige Infekte der oberen Luftwege beschrieben. Uns berichtete sie im Alter von 36 Jahren, dass Infektionen – besonders grippale Infekte - auch jetzt noch ein Problem darstellten. Hinzu kamen obstruktive Atemwegsbeschwerden mit Asthma bronchiale, die seit September 2002 medikamentös behandelt wurden. Aktuell bestand weiterhin eine Hepatitis C - Infektion. Als Infektionsweg wurde ein intravenöser Drogenabusus der Patientin vermutet. Diabetes mellitus konnte bei zweimaliger Untersuchung 2001 und 2002 ausgeschlossen werden.

Die Menstruation der Patientin trat etwa seit dem 12. Lebensjahr regelmäßig auf. Vier Jahre später ergaben sich jedoch gynäkologische Probleme mit Blutungsstörungen mit sekundärer Amenorrhoe.

Eine Abrasio ergab histologisch eine sekretorisch umgewandelte Schleimhaut, ohne Anzeichen für Malignität (Verdacht auf Corpus Luteum-Persistenz). Eine rezidivierende Dysmenorrhoe wurde mit oralen Kontrazeptiva behandelt. Im Dezember 1986 wurde ein Carcinoma in situ der portio uteri diagnostiziert (nähere Angaben liegen nicht vor). Mit 30 Jahren wurde nach häufiger Dysmenorrhoe eine Endometriose diagnostiziert. Zwei Jahre wurde eine Immunthyreoiditis mit latenter Hypothyreose festgestellt, die medikamentös behandelt wurde.

Die Einschulung erfolgte mit acht Jahren. Während der Schulzeit ergaben sich erhebliche Defizite sowohl des Lang- als auch des Kurzzeitgedächtnisses. Besondere Lernschwierigkeiten bestanden in der Mathematik. Mit neun Jahren wurde sie als sehr unruhig beurteilt. In einem Bericht über die 12-jährige Patientin beschrieb der Kinderarzt erhebliche Erziehungsprobleme. Die Patientin verübte kleinere Diebstähle und lief mehrmals von zu Hause weg. Mit 15 Jahren wurden psychologische Pubertätsprobleme durch ein jugendpsychiatrisches Gutachten bestätigt. Nach bestandem Hauptschulabschluss 1986 folgten Aushilfstätigkeiten im Café der Mutter. Etwa ab 1998 im Alter von 30 Jahren brach der Kontakt zu den Eltern ab, die Patientin war drogenabhängig (Heroinabusus). Im selben Jahr berichtete die Patientin, sie habe einen Freund und nehme an einem Drogenentzugsprogramm mit Heroinsubstitution durch Methadon (1,5 mg/Tag) teil. Sie fühle sich ständig müde und lebe von der Sozialhilfe. Im August 2003 erklärte sie uns, dass sie weiterhin arbeitslos sei, an einem Methadonprogramm teilnehme, aber keinen Ausweg aus dieser Situation sehe – sie plane keine Weiterbildung.

Untersuchungsbefunde: Bei der Vorstellung im Institut für Humangenetik Essen im August 2003 (Alter von 36 Jahren) in Begleitung der älteren Schwester (geb. 1962) sahen wir eine schlanke, kleinwüchsige Frau in gutem Allgemeinzustand. Die körperlichen Maße betrugen Körperhöhe 144 cm, Gewicht 29 kg (Patientenangabe), Kopfumfang 49 cm. Alle Werte lagen unterhalb der 3. Perzentile für erwachsene Frauen. Im Gesicht zeigte sich ein diskretes, unscharf begrenztes beidseitiges Erythem an den Wangen von jeweils ca. 4 cm x 4 cm Ausdehnung. Andere Hautareale waren nicht betroffen. Hyper- und Hypopigmentationen bestanden nicht. Die Patientin berichtete, dass Rötungen unter starker Sonnenexposition auch auf Nasenrücken, Augenlidern sowie auf den Fingerrücken auftraten. Sie nutzte präventiv Cremes mit Lichtschutzfaktor 15. Die Stimmfarbe zeigte sich unauffällig. Ausbildung der Mammae und Pubesbehaarung waren altersentsprechend war normal. (Tannerstadien B5 bzw. P6). Aktuelle körperliche Beschwerden lagen nicht vor.

Die Patientin verstarb im Juli 2005 an einem Uteruscarcinom. Jedoch liegen trotz mehrfacher Bitten an die Schwester bisher keine Unterlagen zu den Umständen des Todes vor.

Familienanamnese: Bei dem erstellten Familienstammbaum (Abb. 5.5) bis in die 4. Generation konnten keine Verwandtschaftsbeziehungen festgestellt werden. Die Patientin hat eine gesunde Schwester.

Patient 6 - weiblich (060886SB / 97E0311)

Erfassung: Diese im August 1986 geborene Patientin wurde als 10-jährige wegen ausgeprägtem prä- und postnatalem Kleinwuchs in der Kinderklinik Lüdenscheid vorgestellt. Ein Turner-Syndrom wurde durch eine cytogenetische Untersuchung ausgeschlossen. Andere Ursachen konnten zunächst nicht ermittelt werden. Bei einem Konsiliarbesuch an der Kinderklinik Lüdenscheid im Jahre im Alter von 10 Jahren stellte Prof. E. Passarge die Verdachtsdiagnose Bloom-Syndrom. Dies konnte anschließend cytogenetisch durch eine erhöhte Rate an SCE in Metaphasen aus Lymphozytenkulturen bestätigt werden. Anschließend wurde die Patientin unter der Nummer BSR198 in das Bloom-Syndrom Register aufgenommen (German et al., 2009).

Anamnese: Pränatale Probleme während der Schwangerschaft sind nicht bekannt. Die Geburt erfolgte in der 39. SSW komplikationslos bei einem Geburtsgewicht von 2380 g, einer Länge von 48 cm und einen Kopfumfang von 31,5 cm. Sie wurde postpartal wegen Dystrophie in die Kinderklinik Lüdenscheid verlegt. Die Entwicklungsstadien Krabbeln, freies Sitzen, Stehen, Laufen und Sprechen/Verstehen verliefen regelgerecht. Fütterungsprobleme bestanden nicht. Länge und Gewicht waren stets deutlich gegenüber der Norm vermindert. Für das Alter von 10 $\frac{3}{4}$ Jahren sind eine Körperhöhe 119,5 cm und ein Gewicht 22,6 kg dokumentierte, beides unterhalb der 3. Perzentile. Mit 11 $\frac{1}{4}$ Jahren, nach Einsetzen der Pubertät betrugen die Körperhöhe 128 cm und das Gewicht 28 kg.

Etwa seit dem sechsten Lebensjahr wurde nach Sonnenexposition die Haut im Gesicht und an den Unterarmen gerötet. Die Patientin benutzte präventiv Sonnencreme mit Schutzfaktor 60, sowie gut abdeckendes Make-up. Bei einer Untersuchung im 11. Lebensjahr wurden mehrere Hyperpigmentationen (bis 1 cm Durchmesser) am rechten Knie und der rechten Hüfte beschrieben. Die Patientin berichtete uns während unseres Hausbesuches, dass sich weiterhin unter starker Sonnenexposition ausgeprägte Erytheme an Wangen, Armen und Händen ausbilden.

Die Infektionsrate war bei der Patientin im Vergleich zu ihren Geschwistern nicht verstärkt. Die Behandlung eines Zahnabszesses mit submentaler Lymphadenitis mit fast 12 Jahren ist die einzige beschriebene Infektion.

Die Patientin berichtete uns, dass sie mindestens zweimal pro Jahr an Otitis media erkrankte. Es bestehen keine klinischen Zeichen eines Diabetes mellitus.

Der schulische und berufliche Werdegang verlief ohne weitere Probleme. Die Patientin besuchte zum Zeitpunkt unserer Untersuchung ein Berufskolleg und plante eine Ausbildung als Kinderkrankenschwester. Sie war sozial integriert, ihre geringe Körperhöhe empfand sie nie als belastend.

Untersuchungsbefunde: Bei einem Hausbesuch bei dieser Patientin im Alter von 18 Jahren und ihrem Bruder (Patient 7) im August 2004 sahen wir eine kleinwüchsige junge Frau in gutem Allgemeinzustand. Beide Eltern waren bei der Untersuchung anwesend. Die körperlichen Maße betrugen 145 cm Körperhöhe, 49,5 cm Kopfumfang, ca. 42,5 kg Gewicht (Gewicht nach Angaben der Patientin).

Im Gesicht war eine schwach ausgeprägte, unscharf begrenzte Rötung auf der Nase sichtbar (Abb. 6.16 – 6.18). Es bestanden Gruppen von Pigmentnävi über eine Fläche von etwa 5 cm x 7 cm über der rechten Schulter verteilt. Eine Hyperpigmentation befand sich am linken unteren Lendenbereich von ca. 3 cm x 0,8 cm Ausdehnung. Hypopigmentationen bestanden am linken Thoraxrand (ca. 3 cm x 1,5 cm), sowie zwei am rechten, mittleren Thoraxrand (jeweils ca. 2 cm x 1 cm). Hyperpigmentationen waren in einem größeren Bereich (ca. 12 cm x 8 cm) am Rücken über dem linken Schulterblatt. Die Stimmlage war unauffällig. Die Ausbildung der Mammae und Pubesbehaarung waren altersentsprechend (Tannerstadien: B5, P6).

Familienanamnese: Die Eltern der Patienten 6 und 7 türkischer Herkunft sind Cousine und Cousin ersten Grades (Abb. 5.6). Die Patienten haben vier gesunde Schwestern.

Patient 7 - (261080CB / 97E0311)

Erfassung: Dieser im Oktober 1980 geborene Patient ist der sechs Jahre ältere Bruder der Patientin 6. Die Diagnose Bloom-Syndrom wurde 1997 im Alter von 17 Jahren wegen der klinischen Ähnlichkeit mit seiner Schwester durch Prof. E. Passarge am Krankenhaus Lüdenscheid gestellt, nachdem diese Diagnose bei seiner jüngeren Schwester gesichert war. Er ist unter der Nummer BSR199 in das Bloom-Syndrom Register aufgenommen (German et al., 2009).

Anamnese: Schwangerschaft und Geburt verliefen unauffällig. Das Geburtsgewicht betrug nach normaler Schwangerschaftsdauer 2500 g, Länge 50 cm und der Kopfumfang 33 cm. Sowohl die motorischen Entwicklungsstufen als auch die Entwicklung des Sprechens und Sprachverstehens

verliefen regelgerecht. Die Stimmlage im Kindesalter bezeichneten die Eltern als normal. Ernährungsprobleme bestanden nach Angaben der Mutter nicht.

Sowohl direkt postnatal als auch bei der nächsten uns vorliegenden Messung mit 17 Jahren (Gewicht 43 kg, Körperhöhe 154,7 cm) lagen Körpergröße und Gewicht jeweils unterhalb der 3. Perzentile.

Unter Sonnenexposition entwickelte sich bei dem Patienten nach Angaben der Eltern etwa seit dem zweiten Lebensjahr eine schmetterlingsförmige Rötung auf den Wangen und der Nase. Mit 17 Jahren bestanden nach Aktenlage eine Hyperpigmentation im Rückenbereich und zahlreiche kleine Pigmentnävi.

Als Säugling und Kleinkind erkrankte der Patient nach Angaben der Mutter mindestens zweimal im Jahr an einer Lungenentzündung, sowie mindestens dreimal an einer Bronchitis. Detailliertere Angaben zu Häufigkeit, Dauer und Intensität der pulmonalen Infektionen wurden nicht gemacht. Etwa seit dem 10. Lebensjahr traten Infekte nicht mehr gehäuft auf. Klinische Anzeichen für Diabetes mellitus bestehen nicht.

Der schulische und berufliche Werdegang verlief ohne Probleme. Lerndefizite bzw. soziale Probleme aufgrund der geringen Körperhöhe ergaben sich nicht. Nach dem Realschulabschluss machte der Patient eine Ausbildung als Spannungsmechaniker/Drehtechnik und arbeitet seit März 2003 in diesem Beruf. Seine Mutter beschrieb ihn als sehr guten und ausgesprochen selbstständigen Schüler. Bewerbungen zu Ausbildung und Beruf wurden selbstständig und gewissenhaft durchgeführt.

Untersuchungsbefunde: Bei der Untersuchung im August 2004 im Alter von 24 Jahren sahen wir einen kleinwüchsigen Patienten im guten Allgemeinzustand. Die Körperhöhe betrug 154,9 cm, Kopfumfang 54,5 cm, Gewicht ca. 40 kg (Angabe des Patienten). Gerötete Bereiche der Haut bestanden nicht (Abb. 6.19 – 6.21).

Der Körper des Patienten war muskulös. Er zeigte einen männlichen Behaarungstyp und unauffälligen Penis. Die Testes wirkten bei Inspektion verkleinert, eine palpatorische Kontrolle wurde durch den Patienten abgelehnt. Die Stimmlage war postpubertär unauffällig.

Patient 8 - (031199TV)

Erfassung: Dieser im November 1999 in den Niederlanden geborene Patient wurde im Januar 2006 als Sechsjähriger konsiliarisch bei Prof. E. Passarge vorgestellt und anschließend in diese Arbeit

aufgenommen, auch wenn er nicht aus Deutschland stammt. Die Diagnose Bloom-Syndrom wurde im Alter von einem Jahr wegen der Kombination von Kleinwuchs und Gesichtserythemen durch Dr. C. Waemas am Institut für Humangenetik der Universität Nijmegen, Niederlande vermutet und cytogenetisch bestätigt. Dieser Patient wurde nach schriftlichen Kontakten mit Prof. James German unter der Nummer 224TuVan in das Bloom-Syndrom Register aufgenommen (German et al., 2009).

Anamnese: Regelmäßig durchgeführte Ultraschalluntersuchungen während der Schwangerschaft ergaben nach Angaben der Mutter ein „kleines Kind“ (genauere Werte liegen nicht vor). Der Patient wurde im November 1999 in der 39. Schwangerschaftswoche mit einem Geburtsgewicht von 2050 g und einer Länge von 45 cm geboren (Kopfumfang nicht dokumentiert). Der Apgar-Score betrug 9-10-10. Postnatal wurde er aufgrund von Fütterungsproblemen für acht Tage in die Kinderklinik verlegt und schließlich mit 2280 g aus dem Krankenhaus entlassen. Er erreichte sowohl die motorischen als auch die Entwicklungsstufen des Sprechens und Verstehens zeitgerecht.

Auch nach Entlassung stellte die Fütterung etwa bis zum fünften Lebensjahr ein großes Problem dar. Der Patient erbrach regelmäßig während und nach dem Essen und zeigte einen abgeschwächten Appetit.

Eine Rötung der Haut im Gesichtsbereich über den Wangen trat erstmals während des ersten Sommers im siebten Lebensmonat im Gesicht auf beiden Wangen, Nase sowie der Stirn auf. Arme und Hände waren nicht betroffen. Im Winter reduzierte sich die Intensität deutlich. Das Erythem reagierte nicht auf Hydrocortisonbehandlung. Wegen des Gesichtserythems auf beiden Wangen wurde am Institut für Humangenetik der Universität Nijmegen differentialdiagnostisch ein Lupus erythematodes ausgeschlossen. Das ebenfalls vermutete Bloom-Syndrom wurde im Alter von etwa einem Jahre cytogenetisch durch erhöhte Rate von SCE in Metaphasen aus Lymphozytenkulturen bestätigt (C. Waemas, persönliche Mitteilung). Der Patient wurde seit Stellung der Diagnose mit einem Jahr regelmäßig im Sommer mit bedeckender Kleidung und Sonnencreme Faktor > 60 geschützt.

In den ersten drei Lebensjahren wurden keine vermehrten Infekte beobachtet. Im Winter 2002, im Alter von drei Jahren, erkrankte der Patient etwa alle drei Wochen an Infektionen des oberen Respirationstraktes. In den Wintermonaten 2003 und 2004 wurde er bei erneut auftretenden Infekten mit gutem Erfolg antibiotisch behandelt. Mit fünf Jahren erkrankte er jeweils im Januar und im Juni 2005 an Pneumonie.

Es gibt keine klinischen Hinweise auf Diabetes mellitus.

Der Patient befand sich während unserer Untersuchung noch im Vorschulalter. Den Kontakt mit anderen Kindern beschrieben die Eltern als normal. Ein Intelligenztest wurde nicht durchgeführt.

Untersuchungsbefunde: Bei der Vorstellung dieses Patienten im Januar 2006 in Essen sahen wir einen kleinwüchsigen Jungen im guten Allgemeinzustand. Die Körperhöhe betrug 112 cm, Gewicht 15 kg und Kopfumfang 47 cm. Die Körperhöhe liegt in der 10. Perzentile, das Gewicht in der 3. Perzentile.

Auf beiden Wangen bestanden unscharf begrenzte teleangiektatische Erytheme von jeweils ca. 4 cm Durchmesser (Abb. 6.22 – 6.24). Am rechten Ellenbogen und über dem rechten Schulterblatt fanden sich hyperpigmentierte Bereiche von 4 cm x 5 cm bzw. 2 cm x 1 cm. Eine ausgedehnte hypopigmentierte Stelle von 10 cm x 11 cm Ausdehnung war über der linken Scapula sichtbar. Die Stimme des Patienten klang bei unserer Untersuchung hoch. Eine Untersuchung des Genitales wurde abgelehnt.

Familienanamnese: Bei dem erstellten Familienstammbaum (Abb. 5.7) bis in die 4. Generation konnten keine Verwandtschaftsbeziehungen festgestellt werden. Der Patient hat einen gesunden Bruder. Die Mutter hatte einen Abort sowie einen Schwangerschaftsabbruch nach pränataler Diagnose Bloom-Syndrom. 2006 war die Mutter erneut schwanger (bisher keine weiteren Informationen).

Patient 9 - (080799DA / 99E0070)

Erfassung: Dieser Patient türkischer Herkunft ist seit einer am Institut für Humangenetik von Prof. E. Passarge im Februar 1999 durchgeführten genetischen Pränataldiagnostik bekannt, die wegen der gleichen Erkrankung bei seiner älteren Schwester (Patientin 10) durchgeführt wurde. Der Patient wurde unter der Nummer BSR233 in das Bloom-Syndrom Register aufgenommen (*Bloom's Syndrome Registry*, unveröffentlichte Daten; German et al., 2009).

Anamnese: Aufgrund des bekannten Bloom-Syndroms der älteren Schwester (Patientin 10) hatten die Eltern im Januar 1999 bei einer genetischen Beratung am Institut für Humangenetik der Universität Erlangen-Nürnberg um eine Pränataldiagnostik gebeten. Diese sollte dem Ziel dienen, für den Fall des Nachweises eines Bloom-Syndroms beim Fetus die Schwangerschaft abzuberechnen (Priv. Doz. Dr. M. Zenker, persönliche Mitteilung an E. Passarge, Januar 1999). Jedoch entschieden sich die Eltern nach Vorliegen der Diagnose (Nachweis einer erhöhten Rate von SCE in Essen in kultivierten Amniozyten nach Amniozentese in Erlangen) für die Fortsetzung der Schwangerschaft (Passarge et al., 2000). Die während der Schwangerschaft in der 16. SSW

durchgeführte Amnionzentese verlief glatt und komplikationslos. Die Eltern entschieden sich nach der durchgeführten Amnionzentese (siehe Labor) gegen einen Schwangerschaftsabbruch (Passarge et al., 2000). Die Wachstumswerte des Feten lagen sonografisch im weiteren Verlauf unterhalb des Referenzbereiches bei verminderter fetoplazentarer Perfusion. Die Geburt erfolgte in der 38. SSW durch Sectio caesarea bei pathologischem CTG. Das Geburtsgewicht betrug 2400 g, die Länge 48 cm und der Kopfumfang 32,9 cm (bei der U2; Kopfumfang bei Geburt nicht dokumentiert).

Postnatal besteht bisher bei jeder kinderärztlichen Untersuchung eine deutliche Wachstumsverzögerung unterhalb der 3. Perzentile. Die Nahrungsaufnahme ist durch Nahrungsverweigerung und Erbrechen erheblich erschwert und stellt noch immer das Hauptproblem dar. Der Junge zeigt nach Angaben der Eltern kein Hungergefühl und muss regelmäßig ans Essen erinnert werden.

Die für das Bloom-Syndrom typischen Hautrötungen an Gesicht und Händen sowie Pigmentverschiebungen sind bei dem Patienten auch unter intensiver Sonnenexposition bisher nicht aufgetreten (Abb. 6.25 und 6.26).

Seit dem ersten Lebensjahr häufen sich vorwiegend respiratorische Infekte. Im Alter von fünf Jahren erkrankte der Junge an einem etwa zwei Wochen anhaltenden, ausgeprägten Windpockeninfekt. Die Eltern berichteten uns im September 2006, dass ca. jeden zweiten Monat Infekte der oberen Atemwege, teilweise in Verbindung mit einer Otitis media, auftraten. Die Infekte dauerten jeweils zwei bis drei Tage mit Fieber bis ca. 38 °C. Anzeichen für Diabetes mellitus bestanden nicht.

Der Patient wächst zweisprachig türkisch-deutsch auf und wurde Ende 2006 im Alter von sieben Jahren eingeschult. Im Kindergarten hat er normale soziale Kontakte, Probleme wegen seiner geringen Körpergröße ergaben sich nicht. Sein Vater berichtete uns jedoch über auffallende Konzentrationsprobleme des Kindes.

Untersuchungsbefunde: Am 18. Lebenstag wurde durch Nachweis einer erhöhten Rate von SCE die Diagnose in Essen postnatal bestätigt (Passarge et al., 2000). Bei einem Besuch der Familie des Patienten in Forchheim im September 2006 sahen wir einen sieben Jahre alten kleinwüchsigen Jungen in gutem Allgemeinzustand. Die Körperhöhe betrug 107 cm, das Gewicht 15,3 kg (Angaben der Eltern; Kopfumfang nicht ermittelt). Diese Werte liegen unterhalb der 3. Perzentile für türkische Jungen.

Die Haut im Gesicht und anderen Körperteilen war normal, ohne Rötungen (Abb. 6.27 – 6.29). Im Thorax- und Abdomenbereich sowie an beiden Armen fanden sich hypopigmentierte, kleinfleckige

Narben - vermutlich Folge eines Windpockeninfektes (siehe unten). Die Stimmlage war unauffällig. Der Patient zeigte ohne Sehhilfe einen ausgeprägten Strabismus.

Familienanamnese: Die Eltern der Patienten 9 und 10 türkischer Herkunft sind Cousine und Cousin ersten Grades (Abb. 5.8). Die Patienten haben eine gesunde Schwester.

Patient 10 - (090590DA / 99E0070)

Erfassung: Diese Patientin wurde im Mai 1990 in der Türkei geboren und lebt seit etwa 1995 mit ihren Eltern und Geschwistern in Süddeutschland. Sie ist die Indexpatientin dieser Familie. Patient 9 ist ihr jüngerer Bruder. Nach konsiliarischer Vorstellung wegen Kleinwuchse und Dystrophie wurde im vierten Lebensjahr die Diagnose Bloom-Syndrom durch Prof. R. A. Pfeiffer am Institut für Humangenetik der Universität Erlangen-Nürnberg gestellt (Zenker et al., 1999). Nach Bestätigung der Diagnose im Juli 1998 durch Prof. J. German wurde die Patientin unter der Nummer BSR192 in das Bloom-Syndrom Register aufgenommen (*Bloom's Syndrome Registry*, unveröffentlichte Daten; German et al., 2009).

Anamnese: Die Geburt erfolgte zeitgerecht durch primäre Sectio caesarea bei intrauteriner Wachstumsretardierung in der Türkei (SSW nicht bekannt). Das Geburtsgewicht betrug 1500 g, die Länge 45 cm und der Kopfumfang 32,9 cm. Die Patientin wurde nach Angaben der Eltern acht Monate lang mit Wachstumsproblemen und Gedeihstörung stationär überwacht (weitere Angaben liegen nicht vor).

Im weiteren postnatalen Verlauf bestand stets eine ausgeprägte Wachstumsverzögerung mit Wachstumswerten seit der Geburt kontinuierlich unterhalb der 3. Perzentile. Fütterungsprobleme mit Nahrungsverweigerung und Regurgitation bestanden bis zum dritten Lebensjahr.

Rötungen der Haut über den Wangen und an der Nasenwurzel traten nach Angaben der Eltern bereits im ersten Lebensjahr im Sommer auf. Etwa seit ca. dem 14. Lebensjahr hat sich dies nach Angaben der Patientin auch bei intensiver Sonneneinstrahlung deutlich vermindert. Die Patientin nutzt präventiv Sonnenschutzcremes mit gutem Erfolg.

An Infektionen erkrankt die Patientin im Vergleich zu ihrem Bruder deutlich seltener. Sie musste einmalig mit Pneumonie stationär aufgenommen werden (keine weiteren Angaben). Anzeichen für Diabetes mellitus bestanden nicht. Die Menstruation erfolgt seit dem 14. Lebensjahr regelmäßig.

Der schulische und berufliche Werdegang verläuft bisher ohne Probleme. Es besteht laut Angaben der Eltern eine milde mentale Retardierung. Die Patientin hat Konzentrationsprobleme sowie

Defizite besonders im mathematischen Bereich. Die Patientin besuchte anfangs eine Schule für Lernbehinderte. Bei der Untersuchung im September 2006 im Alter von 16 Jahren gab sie an, die Schule in der 9. Klasse zu besuchen und 2007 den Schulabschluss anzustreben. Konzentrationsprobleme treten nach eigenen Angaben nicht auf. Die Patientin wirkte bei unserem Gespräch sehr aufmerksam. Ihr Berufswunsch war Friseurin. Ihre geringe Körperhöhe empfindet die Patientin nicht als belastend.

Untersuchungsbefunde: Bei der Untersuchung der damals 16-jährigen Patientin im September 2006 zusammen mit ihrem Bruder (Patient 9) zeigte sich ein kleinwüchsiges Mädchen in gutem Allgemeinzustand. Die Körperhöhe betrug 141 cm (unterhalb der 3. Perzentile für türkische Mädchen), Gewicht 27,4 kg und Kopfumfang 47,5 cm. Über den Wangen bestanden leichte Rötungen (Abb. 6.30 – 6.32). Am dorsalen, linken Unterarm bestand eine ca. 2 cm x 2 cm große Hyperpigmentation. Hypopigmentationen lagen nicht vor.

Die Stimmlage war unauffällig. Die Ausbildung der Mammae und Pubesbehaarung entsprachen dem eines pubertierenden Mädchen (Tannerstadien: B3, P4).

Patient 11 - (200564SB / 81E0967)

Erfassung: Dieser im Februar 1964 geborene verstarb im September 1985 im Alter von 21 Jahren an einem Lymphom (German et al., 1984), sodass er in diese Arbeit nur nach Aktenlage aufgenommen werden kann. Die Diagnose Bloom-Syndrom wurde nach Vorstellung wegen ausgeprägter Rötungen der Haut im Gesicht 1970 im Alter von sechs Jahren an der Universitätsklinik Köln durch Prof. G. K. Steigleder gestellt. Im Rahmen eines Konsiliarbesuchs Prof. E. Passarge und Prof. J. German bei der Familie des Patienten in der Nähe von Köln wurde die Diagnose bestätigt und der Patient mit der Nummer 36 in das Bloom-Syndrom Register aufgenommen (German et al., 1984). Dieser Patient ist Patient 3 in Passarge (1991).

Anamnese: Die Schwangerschaft verlief nach Angaben der Mutter komplikationslos. Die Geburt erfolgte zum errechneten Termin mit einem Gewicht von 2250 g und einer Länge von 47 cm (Kopfumfang nicht dokumentiert). Die Fütterung wird für die ersten Monaten als äußerst problematisch beschrieben. Auf Sondenernährung konnte jedoch verzichtet werden. Der Patient konnte mit 12 Monaten stehen und mit 16 Monaten laufen. Die Entwicklung des Sprechens und Verstehens entsprach der Norm. Die Stimmlage war unauffällig.

Im Alter von vier Jahren lagen die Wachstumswerte Körperhöhe und Gewicht im Bereich der 3. Perzentile. Mit 13 Jahren lag die Körperhöhe mit 153 cm knapp unterhalb und das Gewicht mit

39 kg im Bereich der 10. Perzentile. Die letzten Messungen des Patienten im 17. Lebensjahr ergaben eine Körperhöhe von 157 cm bei einem Gewicht von 39,5 kg und einem Kopfumfang von 51 cm.

Im Sommer 1966, im Alter von zwei Jahren, entwickelte sich ein unscharf begrenztes Erythem beidseits im Wangenbereich. Auch in den folgenden Sommern traten Erytheme im Gesicht auf. Im Sommer 1968, im Alter von vier Jahren, zeigte sich ein teleangiektatisches Erythem neben dem Gesicht erstmals auch auf Unterarmen und Handrücken. Im Winter bildeten sich die Rötungen vollständig zurück. Bei der Untersuchung im November 1968 wurden neu aufgetretene kleinfleckige Hyperpigmentationen auf dem Rücken und beidseits axillär sowie Hypopigmentationen am linken Unterarm (ca. 2 cm x 3 cm), im Bereich der rechten Gesäßhälfte (ca. 4 cm x 3 cm) und an der Stirn (ca. 2 cm x 2 cm) beschrieben. Dies wurde bei einer Kontrolle im sechsten Lebensjahr bestätigt. Im Alter von 17 Jahren bestand nur noch ein gering ausgeprägtes, auf das Gesicht beschränktes teleangiektatisches Erythem.

Während der ersten beiden Lebensjahre erkrankte der Patient einmal an Otitis media und dreimal an einer Sinusitis. Bis Mitte des 16. Lebensjahres traten Infektionen nicht gehäuft auf, danach jedoch häufiger als zuvor. Über die intellektuelle Entwicklung des Patienten existieren keine Daten, weil die Eltern ab dem 7. Lebensjahr keine Kontakte mehr wünschten, ausgenommen eine Vorstellung in Essen im Alter von 17 Jahren. Klinische Hinweise auf Diabetes mellitus lagen nicht vor.

Entwicklung von zwei primären Tumoren. Im Alter von 15 Jahren entwickelten sich supraclaviculär links Lymphknotenschwellungen. Eine Biopsie und anschließende Laparotomie ergaben ein histologisch gesichertes Lymphom Typ Hodgkin Stadium III A. Nach fünf Zyklen Radiotherapie mit einer Gesamtdosis von 40-44 Gy trat eine deutliche Besserung mit Abnahme der Lymphknotenschwellungen ein. Jedoch verschlechterte sich der Allgemeinzustand zunehmend. Der Patient klagte über Müdigkeit, Übelkeit und körperliche Schwäche. Eine antibiotikaresistente Infektion mit über zwei Monate anhaltendem Fieber bis 39 °C folgte, von der er sich nur langsam erholte. Jedoch blieb das Lymphom in Remission.

Anfang 1985, im Alter von 19 $\frac{3}{4}$ Jahren verschlechterte sich der Allgemeinzustand erneut erheblich, begleitet von prolongierter Infektion der oberen Luftwege. Eine Anämie mit einem Hämoglobinwert von 7,2 g/dl, eine Leukopenie (2500 Leukozyten) und Thrombozytopenie (62000 Thrombozyten) führte nach Knochenmarkuntersuchung zur Diagnose einer Akuten Leukämie. Dieser zweite Primärtumor dieses Patienten konnte cytochemisch nicht differenziert werden. Zusätzlich traten zahlreiche Lymphknotenschwellungen am Hals und in der Axilla auf. Im März

traten gastrointestinale Blutungen in Verbindung mit Zeichen eines Ileus auf. Transfusionen von Blut und Erythrozytenkonzentraten besserten die Lage nicht. Weitere Therapie wurde vom Patienten abgelehnt. Er verstarb im September 1985 zuhause im Alter von 21 Jahren. Eine Obduktion wurde verweigert.

Familienanamnese: Die Eltern des Patienten 11 sind Cousine und Cousin zweiten Grades (Abb. 5.9). Der Patient hatte einen gesunden Bruder.

Patient 12 - (040864MK / 90E1677)

Erfassung: Dieser im August 1964 geborene Patient wurde wegen ausgeprägtem prä- und postnatalen Kleinwuchs im Alter von einem Jahr in die Universitätskinderklinik Marburg eingewiesen. Die Diagnose Bloom-Syndrom wurde von Dr. J. Keutel gestellt (Keutel et al., 1967). Eine konsiliarische Nachuntersuchung 1970 im Alter von fünf Jahren durch Prof. E. Passarge und Prof. J. German im Hause der Familie im Rothaargebirge bestätigte die Diagnose und der Patient wurde in das Bloom-Syndrom Register unter der Nummer 30 aufgenommen (German et al., 1977a). Dies ist Patient 2 in der Übersichtsarbeit Passarge (1991). Da er im November 1987 an einem Lymphom verstorben ist, kann er nur nach Aktenlage in diese Arbeit aufgenommen werden.

Anamnese: Nach komplikationsloser Schwangerschaft erfolgte die Geburt vier Wochen vor dem errechneten Termin mit einem Geburtsgewicht von 1160 g. Über die Geburtslänge und Kopfumfang liegen keine Daten vor. Während des ersten Lebensjahres traten Fütterungsprobleme mit Erbrechen und Nahrungsverweigerung auf. Die motorische Entwicklung verlief normgerecht (Stehen mit einem Jahr, Laufen mit 15 Monaten), die Entwicklung des Sprechens und Verstehens wurde ebenfalls als altersentsprechend beschrieben. Der Patient zeigte eine auffällig hochfrequente Stimmlage.

Mit sechs Jahren lagen Körperhöhe mit 101 cm, Kopfumfang mit 47 cm und Gewicht mit ca. 12 kg unterhalb der 3. Perzentile. Mit 10 Jahren entsprachen Körperhöhe und Gewicht einem achtjährigen Jungen. Die Hoden mussten mit 16 Jahren operativ deszendiert werden. Als Erwachsener mit 19 Jahren betrug die Körperhöhe 157,5 cm bei einem Gewicht von 35 kg, weit unterhalb der 3. Perzentile. Ein Mangel an Wachstumshormon konnte nicht nachgewiesen werden.

Während des Frühlings traten im Alter von acht Monaten erstmals Hautmanifestationen auf. Auf beiden Wangen, den Augenlidern, Lippen, sowie an Ohren und Handrücken traten unscharf begrenzte, trockene Rötungen der Haut auf. Diese bestanden auch noch im Alter von sechs Jahren, besserten sich aber mit zunehmendem Alter, bis sie mit 16 Jahren nahezu verschwunden waren

(Abb. 6.33 – 6.35). Selbst starke Sonneneinstrahlung führte nur noch zu einer leichten Hautreaktion. Hyperpigmentierte Areale der Haut von 6 cm x 6 cm Ausdehnung im Nacken und im mittleren Stirnbereich (3 cm x 4 cm), sowie am Bauch (5 cm x 5 cm, 1 cm x 2 cm) waren sichtbar. Im Thorakalbereich bestanden hypopigmentierte Hautareale.

Der Intellekt des Patienten wurde als normal eingestuft. Er besuchte die Schule und absolvierte von 1980 – 1983 eine Papiermacherlehre. Durch seine seit dem 19. Lebensjahr bekannte M. Hodgkin-Erkrankung (siehe unten) und die damit verbundenen Krankenhausaufenthalte musste er die Ausbildung dreimal unterbrechen, absolvierte jedoch trotzdem einen erfolgreichen Abschluss.

Es bestanden keine Anzeichen von Diabetes mellitus.

Die Kindheit und Jugend verliefen unauffällig, ohne Neigung zu Infekten. Etwa seit dem fünften Lebensjahr bestanden zwei vergrößerte zervikale, sich jedoch nicht verändernde Lymphknoten von 1 cm x 1,5 cm Ausdehnung.

Mit 17 Jahren nahm der zervikale Lymphknoten rechts an Größe bis 9 cm x 7 cm zu. Eine histologische Untersuchung nach Biopsie im Alter von 19 3/4 Jahren ergab die Diagnose: M. Hodgkin Ia, lymphozytenreicher Typ (Institut für Pathologie, Universität Kiel). Computertomografisch wurde links lateral das Lymphom im Mediastinum als eine vergrößerte Masse nachgewiesen. Die Milz war nicht vergrößert. Durch Radiotherapie im Universitätsklinikum Marburg mit insgesamt 45 Gy konnte eine fast vollständige Remission des Tumors erreicht werden. Das erste Rezidiv trat mit abdominaler Tumorbildung trat etwa ein Jahr später im Oktober 1985 im Alter von 20 auf. Es bildete sich nach Strahlentherapie zurück. Jedoch trat ein zweites Rezidiv im Mediastinum ein weiteres Jahr später im Oktober 1986 auf, das sich nach Strahlentherapie vorübergehend besserte.

Ein drittes Rezidiv trat im November 1987 mit 23 Jahren links zervikal und abdominal auf. Der Allgemeinzustand des Patienten verschlechterte sich zunehmend. Über einen Zeitraum von vier Jahren wurde der Patient in verschiedenen Intervallen stationär in der Strahlenklinik mit kombinierter Radiochemotherapie behandelt. Mit 24 Jahren klagte der Patient über Schmerzen in Knochen und Gelenken, die auf ossäre Metastasen zurückgeführt wurden. Der Allgemeinzustand war reduziert, begleitet von Fieber, Haarausfall und Schlafstörungen. Trotz intensiver Therapie konnte nur eine teilweise Remission des Tumors erreicht werden. Im Alter von 27 Jahren wurden nach thorakalen Schmerzen und Atemnot die Diagnose Mitralklappeninsuffizienz Grad III und Aorteninsuffizienz Grad I gestellt. Die Mitralklappe des Patienten wurde operativ ersetzt. Unter postoperativ nicht kontrollierbarem Fieber, Diarrhoen und abdominalen Schmerzen verstarb mit der Patient im Alter von 27 1/2 Jahren. Eine Obduktion wurde nicht durchgeführt.

Familienanamnese: Die Eltern des Patienten 12 sind entfernt blutsverwandt wie eine Untersuchung der Kirchenbücher in Ebensee, Edertal, ergeben hat (Passarge, 1991; Abb. 5.10). Der Patient hatte drei Schwestern und zwei Brüder.

Patient 13 – (120265EN / 80E1602)

Erfassung: Diese im Februar 1965 geborene Patientin verstarb im August 1983 im Alter von 18 Jahren, sodass sie nur nach Aktenlage in diese Arbeit aufgenommen werden kann. Die Diagnose Bloom-Syndrom wurde bei der damals Vierjährigen 1969 durch Dr. J. Keutel (Universitätskinderklinik Marburg) gestellt (Keutel, 1969). Nach einer Evaluierung im Alter von 5 ½ Jahren (1970) durch Prof. E. Passarge wurde die Patientin unter der Nummer 35 in das Bloom-Syndrom Register aufgenommen (German et al., 1977a; German et al., 2009). Dies ist Patient 1 in Passarge (1991).

Anamnese: Die Geburt erfolgte nach unauffälliger Schwangerschaft zum errechneten Termin mit einem Geburtsgewicht von 1600 g und Länge 44 cm (Kopfumfang nicht dokumentiert). Bei Dystrophie und Fütterungsproblemen musste die Patientin die ersten neun Lebensmonate per Sonde ernährt werden. Sowohl die motorischen Entwicklungsstufen als auch die Entwicklung des Sprechens/Verstehens entsprachen der Norm. Die Stimmlage wurde als ausgeprägt hochfrequent beschrieben.

Das Wachstum verlief unterhalb der 3. Perzentile. Mit fünf Jahren betrug die Körperhöhe 95 cm und das Gewicht 9,8 kg. Drei weitere Messungen mit sieben, acht und 10 Jahren zeigten ebenfalls deutlich unterdurchschnittliches Wachstum. Im Alter von 15 1/2 Jahren entsprach die Körperhöhe der einer Acht- bis Neunjährigen und Gewicht mit 18 kg dem einer Fünf- bis Sechsjährigen. Die Menarche setzte altersentsprechend ein, der Menstruationszyklus verlief regelmäßig.

Erste Hautmanifestationen traten nach Angaben der Eltern 1967 im Alter von zwei Jahren auf. Sie waren auf das Gesicht, beide Handrücken und die Unterarme beschränkt. Die Daten der ersten ausführlich dokumentierten Untersuchung der Fünfjährigen durch Prof E. Passarge zeigten ein teleangiektatisches Erythem auf Wangen, Händen und den distalen Unterarmen. Augen, Nase und Ohren waren nicht betroffen. Jeweils im Sommer war das Erythem stärker ausgeprägt als im Winter, wenn es fast vollständig verschwand. Ab ca. dem achten Lebensjahr beschrieb die Mutter, dass die Hautrötungen kaum noch auftraten und etwa ab dem 12. Lebensjahr nicht mehr beobachtet wurde. Die letzten Aufzeichnungen im Alter von 15 Jahren beschrieben ebenfalls einen deutlichen Rückgang der Hautmanifestationen. Hyper- und Hypopigmentationen fanden sich im Bereich von Thorax, Rücken sowie auf beiden Armen.

Es gab keine klinischen Hinweise für einen Diabetes mellitus.

Während der ersten Lebensjahre traten rezidivierend Infekte der oberen Atemwege auf sowie Diarrhoen. Mit sieben Jahren wurde die Patientin wegen einer Pneumonie stationär behandelt. Bis zum 15. Lebensjahr erkrankte die Patientin mindestens dreimal pro Jahr an Infekten der oberen Atemwege sowie mehrmals an Otitis media. Dies führte zu einem linksseitigen Hördefizit.

Ab etwa Mitte des 17. Lebensjahrs verschlechterte sich der Allgemeinzustand. Neben den oben genannten Infekten erkrankte sie wiederholte Male an ausgeprägten Pneumonien. Es entwickelte sich ein Emphysem und Bronchiektasen. Mit 18 Jahren musste sie bei Pneumonie wegen schwerer respiratorischer Insuffizienz künstlich beatmet werden. Trotz intensiver antibiotischer Therapie verstarb sie 24 Tage später im August 1983.

Der Obduktionsbericht (Institut für Pathologie, Universität Marburg) beschreibt überblähte Lungenabschnitte, massive Hämorrhagien sowie cystisch-degenerative Veränderungen der Lunge. Der rechte Herzventrikel war schlaff dilatiert. Die Leber (900 g) und Milz (135 g) waren massiv gestaut. Ein Tumor wurde makroskopisch nicht nachgewiesen.

Nur spärliche Informationen zum Verhalten der Patientin in der Schule liegen vor. Die Patientin hatte im Grundschulalter häufig Konflikte mit Mitschülern und nach Aktenlage deutliche Probleme im sozialen Umgang mit anderen Kindern. Aufgrund rezidivierender Infekte fehlte sie häufig in der Schule. Der Intellekt wurde als normal beschrieben (Passarge, 1991; unveröffentlichte Daten).

Familienanamnese: Zur Familienanamnese (Abb. 5.11) liegen nur wenig Informationen vor. Eine Verwandtschaft der Eltern ist nicht bekannt.

Patient 14 - (300966AC / 623773)

Erfassung: Dieser im September 1966 geborene Patient und starb 1971 im Alter von fünf Jahren an einer Akuten Leukämie. Er kann deshalb nur nach Aktenlage in diese Arbeit aufgenommen werden. Die Diagnose Bloom-Syndrom wurde 1969 im Alter von zwei Jahren bei Kleinwuchs und Dystrophie durch Dr. R. A. Pfeiffer (damals Institut für Humangenetik, Universität Münster) gestellt. Nach einer konsiliarischen Untersuchung in den Städtischen Krankenanstalten Bremen im fünften Lebensjahr durch Prof. E. Passarge wurde er unter der Nummer 37 in das Bloom-Syndrom Register aufgenommen (German et al., 1977a). Dies ist Patient 4 in Passarge (1991).

Anamnese: Die Geburt erfolgte nach unauffälliger Schwangerschaft termingerecht mit einem Geburtsgewicht von 1500 g und einer Länge von 44 cm (Kopfumfang nicht dokumentiert). Der

Patient wurde aufgrund einer allgemeinen Dystrophie während der ersten drei Monate per Sonde ernährt. Er nahm jedoch nur sehr langsam an Gewicht zu (Gewichtszunahme um 100 g nach 3 Monaten). Die motorische Entwicklung verlief altersentsprechend (freies Sitzen: 9 Monate, freies Stehen: 1 Jahr, Laufen: 15 Monate). Die Stimmlage wird als auffallend hochfrequent beschrieben.

In den folgenden Jahren lag das Wachstum deutlich unterhalb der 3. Perzentile. Mit zwei Jahren und drei Monaten betrug die Körperhöhe 84 cm und das Gewicht 8 kg. Auch spätere Messungen mit fast vier Jahren (Körperhöhe 92 cm, Gewicht 10,2 kg,) und mit 4 ½ Jahren (Körperhöhe 94 cm, Gewicht 10,7 kg,) lagen unterhalb der 3. Perzentile.

Während des Sommers 1967 im Alter von fast einem Jahren bildeten sich Rötungen der Haut im Gesicht auf der Stirn, beiden Wangen, sowie der Unterlippe. Diese bildeten sich im Winter zurück. Im darauf folgenden Sommer traten die Erytheme erneut auf. Eine Untersuchung im September 1971 im Alter von beschreibt Hyper- und Hypopigmentationen bis zu 8 mm Durchmesser im Thoraxbereich.

Der Patient hatte einen durchschnittlichen Intellekt. Es bestanden keine Anzeichen von Diabetes mellitus.

Der Patient hatte häufig ausgeprägte Infekte. Er litt während der ersten drei Lebensjahre in nahezu regelmäßigen Intervallen unter fiebrigen Erkältungen und Otitis media. Als Zweijähriger musste er stationär mit Bronchitis im Krankenhaus behandelt werden.

Im August 1970, mit fast vier Jahren, traten Blässe, Abgeschlagenheit, Müdigkeit, undifferenzierte Bauchschmerzen sowie geschwollene Halslymphknoten auf. Eine während eines stationären Aufenthalts durchgeführte Knochenmarkbiopsie ergab nach histologischer Untersuchung die Diagnose Leukoplastische Leukämie (Prof. H.G. Hansen, Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Lübeck).

Die Therapie mit Bluttransfusionen, Steroiden und Methotrexat über zwei Wochen führte zu einer partiellen Remission. Der Zustand konnte für über ein Jahr stabilisiert werden. Mit fünf Jahren führte eine Pneumonie mit Stomatitis erneute zu stationärer Aufnahme. Der Allgemeinzustand verschlechterte sich unter ständigem Fieber trotz erneuter, intensiver Therapie (u. a. Steroide, Transfusionen) zunehmend. Im Oktober 1971 führte eine massive Hämolyse zu Ikterus mit Hepatomegalie und Hämatoemesis. Der Patient verstarb am 13.09.1985 im Alter von fünf Jahren. Eine Obduktion wurde nicht durchgeführt.

Familienanamnese: Die Eltern des Patienten sind nicht blutsverwandt. Der Patient hatte zwei gesunde Brüder, die Mutter hatte einen Abort unbekannter Ursache (Abb. 5.12).

Patient 15 - (300768PD / 84E1575)

Erfassung: Diese im Juli 1968 geborene Patientin starb im Dezember 1991 im Alter von 23 Jahren an Lungenversagen. Die Diagnose Bloom-Syndrom wurde 1973 bei der damals Fünfjährigen von Prof. R.A. Pfeiffer (Münster/Erlangen) gestellt (Ehlers et al., 1980; Thomas, 1981). Im Alter von 16 Jahren wurde sie 1984 von Prof. J. German und Prof. E. Passarge in der Städtischen Kinderklinik Krefeld untersucht und mit der Nummer 52 in das Bloom-Syndrom Register aufgenommen (German et al., 1977a). Dies ist Patient 7 in Passarge (1991).

Anamnese: Die Patientin wurde nach unauffälliger Gravidität etwa vier Wochen nach errechnetem Termin mit einem Gewicht von 2250 g, Länge 50 cm und Kopfumfang 32 cm geboren. Im Alter von sechs Monaten wurde sie wegen Ernährungsstörungen und Dystrophie für sechs Monate stationär aufgenommen. Die motorische Entwicklung verlief normal (siehe zitierte Arbeiten). Die Stimmlage war unauffällig.

Mit vier Jahren (1973) lag die Körperhöhe mit 102 cm zwischen der 10. und 25. Perzentile bei einem Körpergewicht von 11,85 kg. Mit 10 Jahren entsprach das radiologisch ermittelte Skelettalter dem eines acht- bis neunjährigen Mädchens. Im Alter von 19 Jahren wies sie weiterhin ein ausgeprägtes Untergewicht auf. Trotz intensiver Aufbaukost nahm sie nur maximal 500 g in drei Wochen zu.

Erstmals im Alter von acht Monaten traten großflächige erythematöse Flecken auf beiden Wangen, später auch beidseits an den Handrücken auf. Im Sommer 1971, im Alter von drei Jahren, traten entzündliche Veränderungen an den Lippen auf. Im Juni 1973 wurden die Rötungen der Haut im Gesicht und Handrücken intensiver als zuvor (Abb. 6.36 – 6.38). Eine zugleich auftretende ausgeprägte Konjunktivitis wurde im Krankenhaus Berlin-Neukölln behandelt. Ab etwa dem 14. Lebensjahr verminderten sich die Hauterscheinungen deutlich, zumal die Patientin nun bewusst eine starke Sonnenexposition mied. 1984 waren nur noch Lippen und Nase leicht gerötet. Im Bereich des Rückens wurden zwei Hypopigmentationen bis 2 cm Durchmesser beschrieben. In den Aufzeichnungen finden sich keine Angaben über Manifestationen von Diabetes mellitus.

Bis auf zwei Pneumonien 1982 (linker unterer Lappen), 1983 (rechter oberer Lappen) erkrankte die Patientin etwa bis zu ihrem 19. Lebensjahr nur selten an Infektionen. Im Alter von 22 Jahren, im März 1990, erkrankte sie an einem grippalen Infekt. Ihr Allgemeinzustand verschlechterte sich zusehends, sie war nicht mehr belastbar, wurde kurzatmig und musste nach zunehmender Verschlechterung drei Monate später in der Städtischen Kinder-Klinik Krefeld stationär behandelt werden. An den Extremitäten bestehende Ödeme infolge einer dekompensierten

Rechtsherzinsuffizienz. bildeten sich unter Therapie mit Digitalis und Diuretika innerhalb von zehn Tagen zurück.

Im Dezember 1991, mit 23 Jahren, verschlechterte sich der Allgemeinzustand erneut. Es bestand eine Pneumonie und es entwickelte sich ein ausgeprägtes Cor pulmonale mit Unterschenkelödemen. Trotz anfänglicher Besserung des Zustands nach zunächst erfolgreicher Therapie entwickelte sich eine periorale Akrozyanose und Dyspnoe. Die Patientin verstarb nach 12 Tagen an einem akuten Herz-Kreislauf-Stillstand im Dezember 1991.

Der Obduktionsbefund (Institut für Pathologie, Klinikum Krefeld) beschreibt ausgeprägte Lungenveränderungen mit bis zu 1 cm großen Bronchiektasen, Dystelektasen, einem primär-obstruktiven Lungenemphysem, sowie bronchiopneumonischen Herden beidseits. Es bestand eine abnorm Lungenlappung mit nur einem Ober- und Unterlappens rechts. Am Herzen bestand eine ausgeprägter Dilatation des rechten Ventrikels als Folge des chronisches Cor pulmonale. In der Leber und in der Milz bestanden Stauungszeichen. Die Ovarien waren hochgradig hypoplastisch mit Rarefizierung der Keimzellen und nur vereinzelt nachweisbaren Follikelzysten.

Der Intellekt dieser Patientin wird als unauffällig beschrieben. Nach der Schulzeit begann die Patientin eine Ausbildung zur Schneiderin.

Familienanamnese: Die Eltern der Patientin sind Cousine und Cousin ersten Grades (Abb. 5.13).

Patient 16 - weiblich (050977JB / 90E0263)

Erfassung: Diese im September 1977 geborene Patientin und starb im August 1993 im Alter von 15 Jahren an den Folgen einer Akuten Leukämie. Sie wird deshalb nur nach Aktenlage in diese Arbeit aufgenommen. Die Diagnose Bloom-Syndrom wurde 1981 bei der damals Vierjährigen durch Frau Dr. S. Fuchs-Mecke, Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Frankfurt, gestellt. Im Februar 1990, im 12. Lebensjahr, erfolgte eine Konsultation durch Prof. E. Passarge in Essen zur Beurteilung des zu erwartenden Verlaufs und der Prognose. Die Patientin wurde unter der Nummer 133 in das Bloom-Syndrom Register aufgenommen (*Bloom's Syndrome Registry*, unveröffentlichte Daten; German et al., 2009). Dies ist Patient 10 in Passarge (1991).

Anamnese: Die Mutter erkrankte während der Schwangerschaft an partieller, rechtsseitiger Niereninsuffizienz mit Hydronephrose. Angaben zum fetalen Wachstum liegen nicht vor. Die Geburt erfolgte als primäre Sectio caesarea wegen Plazentainsuffizienz und Übertragung in der 43. Schwangerschaftswoche mit einem Gewicht von 1500 g, Länge 40 cm, und Kopfumfang 29 cm. In den ersten sechs Wochen erkrankte die Patientin an einem ausgeprägten pulmonalen Infekt mit

Sepsis und Diarrhoe bei Hypoparathyreoidismus. Bei nur mäßiger Gewichtszunahme (keine genauen Werte dokumentiert) wurde sie für etwa einen Monat per Magensonde stationär ernährt. Die motorische Entwicklung verlief altersentsprechend, die Sprachentwicklung verzögert, nach Aktenlage bestand eine auffallend hohe „Babysprache“ noch mit fünf Jahren. Trotz künstlicher Ernährung entwickelte sich die Patientin im ersten Lebensjahr verzögert. Im Alter von zwei Jahren lag sie mit 68 cm Körperlänge deutlich unter dem Altersdurchschnitt. Wegen Kleinwuchs und Dystrophie wurden differentialdiagnostisch Russell-Silver-Syndrom, Cornelia-de-Lange-Syndrom, Dubowitz-Syndrom, Seckel-Syndrom, Bloom-Syndrom sowie Alkoholembryopathie und fetales Hydantoinyndrom erwogen. Das Wachstum verlief deutlich verzögert unterhalb der 3. Perzentile: mit 12 Jahren eine Körperhöhe von 120 cm, Gewicht von 18,5 kg; mit 14 Jahren eine Körperhöhe von 127,5 cm und ein Gewicht von 22 kg.

Im Alter von fünf Jahren entwickelte sich nach Sonnenexposition erstmals ein teleangiektatisches Erythem im Gesicht, Nase, Lippen und auf den Handrücken (siehe auch Abb. 6.39; 8. Lebensjahr). Bei einer körperlichen Untersuchung im Alter von 14 Jahren bestand ein noch ein unscharf begrenztes Erythem auf den Wangen und Lippen (Abb. 6.40). Am Hals rechts waren Hyperpigmentierungen (bis ca. 2 cm x 2 cm) sichtbar, ebenso am rechten Bein (3 cm x 2 cm) und an vier Stellen auf dem Rücken (bis ca. 2 cm x 2 cm, ein Areal von ca. 7 cm x 7 cm).

Nach Entwicklungsverzögerungen im Bereich Sprechen/Verstehen artikuliert sich die Patientin während der Einschulungsuntersuchung weiterhin in der „Babysprache“ und wurde auf eine spezialisierte Schule aufgenommen. Sie hatte gehäuft Konflikte mit ihren Mitschülern. Mit 12 Jahren zeigte sie sich weiterhin mental deutlich retardiert (entsprechend einer Sieben- bis Achtjährigen).

Die Patientin erkrankte als Kind häufig, drei- bis viermal pro Jahr an ausgeprägten fiebrigen Infekten und Bronchitiden. Zusätzlich traten verschiedene Kinderkrankheiten, wie Varizellen, Pertussis, Masern, Scharlach sowie eine Hepatitis unbekannten Typs auf.

Im 15. Lebensjahr verschlechterte sich der Allgemeinzustand der Patientin. Sie litt unter ständigem trockenen Husten, im weiteren Verlauf folgten Haarausfall und Konzentrationsprobleme. Mit 14 ½ Jahren traten Schüttelfrost, Müdigkeit und eine allgemeine körperliche Schwäche auf. Nach stationärer Aufnahme wegen ausgeprägter Gastroenteritis infolge eines Salmonelleninfekts wurde nach Labor- und Knochenmarkuntersuchung die Diagnose einer Akuten Myelomonozytären Leukämie FAB-type M4 gestellt (Grasemann et al., 1998).

Eine Chemotherapie wurde entsprechend der „German Acute Myelogenous Leukemia Treatment Study“ (AML-BFM-93) mit Cytarabin und Doxorubicin auf 50 % reduzierter Dosis eingeleitet. Der

erste Zyklus musste nach 24 Tagen bei Temperaturen der Patientin bis 39,8 °C unterbrochen werden. Auch der zweite Zyklus musste am 42. Tag wegen gastrointestinaler Blutungen abgebrochen werden. Trotz Gabe von 14 Einheiten Erythrozytenkonzentraten und 72 Einheiten Thrombozytenkonzentraten verschlechterte sich der Allgemeinzustand zusehends. Nach Entwicklung einer Pneumonie erreichte die Sauerstoffsättigung im August 1993 unter Antibiotika und Sauerstoffgabe nur noch 70 % und die Patientin verstarb mit 15 Jahren an respiratorischer Insuffizienz in der Kinderklinik des Universitätsklinikums Essen. Eine Obduktion wurde von den Eltern abgelehnt.

Familienanamnese: Die Eltern der Patientin 16 sind nicht blutsverwandt (Abb. 5.14). Die Patientin hatte einen gesunden Bruder.

Patient 17 - (90E0263PF)

Erfassung: Diese acht Jahre alte Patientin wurde im Juni 2007 von Prof. Harald Rieder, Institut für Humangenetik der Universität Düsseldorf zur Mitbeurteilung und prognostischen Beratung der Eltern Prof. E. Passarge im Rahmen einer Konsultation in der onkologischen Ambulanz der Universitätskinderklinik Düsseldorf vorgestellt. Die Patientin wird demnächst in das Bloom-Syndrom Register aufgenommen (*Bloom's Syndrome Registry*, unveröffentlichte Daten).

Anamnese: Die Patientin wurde am 12. Oktober 1999 in der 40. SSW durch Sectio caesarea wegen schwankender und teilweise schlechter Herztöne mit einem Gewicht von 1850 g, einer Länge von 45 cm und einem Kopfumfang von 29 cm geboren. Die Apgar-Werte waren mit 9-10-10 normal. Die Plazenta war klein und verkalkt. Bereits während der Schwangerschaft war eine Plazentainsuffizienz dokumentiert. In den letzten drei Monaten der Schwangerschaft wurde sonografisch ein für den Zeitpunkt der Schwangerschaft deutlich zu kleines Kind festgestellt (keine weiteren Angaben). Der Verdacht auf ein Down-Syndrom wurde durch einen unauffälligen Chromosomenbefund nach Pränataldiagnostik an Amniozytenkulturen an der Universitätsfrauenklinik Bonn ausgeschlossen (Prof. M. Hansmann). Die Nahrungsaufnahme war nach Angaben der Eltern insgesamt gut. Jedoch nahm das Kind Gewicht nur sehr langsam zu (keine weiteren Angaben). Das Wachstum verläuft knapp unterhalb der 3. Perzentile (Körperhöhe mit sieben Jahren 118 cm, Gewicht 16,8 kg).

Mit etwa sechs Monaten trat eine leichte, sonnenempfindliche Rötung auf beiden Wangen auf. Der anfängliche Verdacht auf eine Kuhmilchallergie konnte nicht bestätigt werden (Gastrointestinal-Ambulanz der Kinderklinik des Universitätsklinikums Essen). Diese Rötung trat in den folgenden Jahren nach Angaben der Eltern in variabler Ausprägung nur im Sommer auf, jedoch nicht im

Winter. Andere Hautbereiche wie Augenlider, Lippen, Ohren und Handrücken waren nicht betroffen. Im Alter von sieben Jahren bestand die Rötung im Gesicht weiterhin auf die Wangen begrenzt und ohne besondere Konfiguration.

Bei einer Neigung zur Bronchitis hatte die Patientin mehrmals eine Lungenentzündung. Magen-Darm-Infekte spielten dagegen keine vorherrschende Rolle. Im Alter von etwa einem Jahr wurden verminderte Immunglobulinwerte im Serum festgestellt. Seit ihrem sechsten Lebensjahr wird sie in der Universitätskinderklinik Düsseldorf mit monatlichen Immunglobulin-Infusionen (Octagam 7,5 g/Monat i.v.; Zinkorotat 1 x 1) behandelt. Dies verträgt die Patientin bisher gut und ist seitdem weitgehend infektfrei.

Befunde: Die konsiliarische Untersuchung in Düsseldorf im Alter von acht Jahren ergab das typische klinische Bild eines Bloom-Syndroms mit Kleinwuchs (Körperhöhe 120 cm, und 19,5 kg unterhalb der 3. Perzentile), Dolichocephalie leicht ausgeprägtem teleangiektatischem Erythem der Wangen (Abb. 6.41 und 6.42), ohne Beteiligung anderer Hautareale oder der Augenlider unterhalb des linken Schulterblattes besteht eine etwa 1 cm x 1,5 cm große Hyperpigmentation.

Diagnose: Die Diagnose wurde am Institut für Humangenetik der Universität Düsseldorf (Prof. H. Rieder) durch den Nachweis einer erhöhten Anzahl von durchschnittlich 70 SCE pro Metaphase aus Lymphozytenkulturen bestätigt. Eine molekulargenetische Analyse des *BLM*-Gens wurde bisher nicht durchgeführt.

Genetische Beratung: Der Mutter wurde bei der konsiliarischen Vorstellung im Juli 2007 das genetische Risiko erklärt und die Grundzüge der Erkrankung erklärt. Es besteht grundsätzlich weiterer Kinderwunsch. Eine Entscheidung über eine mögliche Pränataldiagnostik haben die Eltern bisher nicht getroffen.

Weiterer Verlauf: Die Patientin hatte 2007 kürzlich das erste Schuljahr abgeschlossen und war zuvor gerne im Kindergarten. Sie kann nach eigenen Angaben gut lesen und schreiben, hat jedoch Probleme mit der Mathematik. In der Schule sei sie leicht abgelenkt und liefе oft in der Klasse herum. Probleme mit Mitschülern aufgrund ihrer verminderten Körpergröße bestehen nicht.

Familienanamnese: Die Eltern stammen aus dem Raum Köln und sind nicht blutsverwandt (Abb. 5.15). Die Patientin ist das einzige Kind.

Patient 18 (00E9067AÖ/BSR74)

Erfassung: Diesen im April 1972 geborenen Patienten türkischer Herkunft hat Prof. Passarge am 4. Juli 1978 konsiliarisch am Institut für Humangenetik der Freien Universität Berlin auf Veranlassung von Prof. Dr. Karl Sperling gesehen. Für eine Untersuchung im Rahmen dieser Arbeit stand er leider nicht zur Verfügung. Der Patient ist unter der Nummer 74 in das Bloom-Syndrom-Register aufgenommen (J. German, persönliche Mitteilung an E. Passarge, September 2000; German et al., 2009).

Anamnese. Der Patient wurde mit deutlich erniedrigtem Geburtsgewicht und Geburtslänge termingerecht geboren (Daten liegen in Essen nicht vor). Neben einem ausgeprägten Kleinwuchs bis ins Erwachsenenalter bestanden seit dem ersten Lebensjahr die charakteristischen erythematösen Hauterscheinungen in mittelschwerer Ausprägung (E. Passarge, persönl. Mitteilung, Juni 2009). Im Alter von etwa 10 Jahren traten häufige, rezidivierende Infekte der oberen Luftwege mit obstruktiven Bronchitiden und Bronchopneumonien auf. Im Alter von 10 Jahren wurde wegen Hodenhochstand eine Orchidopexie beiderseits durchgeführt. Wegen Testosteronmangel erhält der Patient seit dem 18. Lebensjahr eine Testosteron-Depot Präparat 14-tägig i.m. selbst appliziert (keine näheren Angaben übermittelt). Im August 2000 wurde in der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin nach 5 kg Gewichtsverlust in drei Monaten und positivem Hämoccult-Test und Colonoskopie ein Colocarcinom festgestellt.

Klinische Befunde (im August 2000 unvollständig aus Berlin übermittelt): Es bestand ein Kleinwuchs (140 cm im Alter von 28 Jahren) und das typische klinische Bild des Bloom-Syndroms (E. Passarge, eigene Untersuchungsbefunde, ergänzt durch telefonische Angaben von Dr. Kerschken; sowie Arztberichte von ÄiP Nataly Bürgel, OA Priv. Doz. Dr. Schuppen, Prof. Dr. E.O. Riecken, Medizinische Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin, August 2000).

Colonoskopisch festgestellter semizirkulär wachsender Tumor 45 cm ab ano mit ulzerierter Oberfläche ohne Stenosierung des Lumens. Deutliche Verminderung der Immunglobuline (IgM < 0,3 g/l, IgG 4,1 g/l, IgA 0,7 g/l). T-Zellen in den unteren Streubereichsgrenzen. Mäßiggradige obstruktive Ventilationsstörung ohne Lungenüberblähung (Befunde aus Berlin).

Operative Therapie: Am 28. August 2000 wurde eine erweiterte Hemicolektomie der rechten Flexur durchgeführt (Chirurgische Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin, Arztbericht vom 11. 9. 2000, Dr. H. Hotz, Priv. Doz. Dr. N. Runkel, Prof. DR. H. J. Buhr). Die Gefäßstämme wurden zentral radikulär abgesetzt und insgesamt 44 Lymphknoten entfernt. Die Kontinuität der Darmpassage wurde durch Ileotransversostomie wiederhergestellt.

Immunhistologisch wurde ein partiell niedrig differenziertes Adenocarcinom des Colons mit einer Wachstumsfraktion von 70 % diagnostiziert; Tumorstadium pT3p N1 G3. In einer von 44 histologisch untersuchten Lymphknoten fand sich eine Carcinom-Metastase von 1 mm Durchmesser.

Nach einer adjuvanten Chemotherapie mit 5-Fluoruracil und Folsäure mit um 30 % reduzierter Dosis wurde der Patient 14 Tage nach der Operation in gutem Zustand nach Hause entlassen. Ein Schreiben von Prof. Passarge vom 29. August 2002 blieb bisher unbeantwortet, sodass über den gegenwärtigen Zustand keine Informationen vorliegen.

Cytogenetische Befunde: Eine im August 2000 am Institut für Humangenetik Essen durchgeführte Bestimmung der SCE-Rate an Metaphasen aus Phytohämagglutinin-stimulierten Lymphozytenkulturen nach 72-stündiger Kultivierung in Anwesenheit von 0,05 µg Methotrexat pro ml Standardmedium und 20 µg 5-Bromodeoxyuridin sechs Stunden vor der Chromosomen-Präparation ergab eine durchschnittliche Austauschrate von 81 SCE pro Metaphase (Streubereich 53-97) in 10 Metaphasen. Eine zeitgleich durchgeführte Kontrollkultur hatte durchschnittlich 7 SCE pro Metaphase (Streubereich 5-9).

Molekulargenetische Befunde: Eine Untersuchung in New York ist bisher nicht abgeschlossen.

Familienanamnese: Die Eltern türkischer Herkunft sind Cousins und Cousin zweiten Grades. Der Patient hat drei gesunde Brüder.

3.2 ÜBERSICHT DER UNTERSUCHUNGSBEFUNDE

Tabelle 2 zeigt zusammenfassend die wichtigsten Befunde der 18 oben genannten Patienten.

Tabelle 2 – Ergebnisse der 18 Patienten mit Bloom-Syndrom.

	Geburtsjahr	Diagnosealter (J)	Geschlecht	Geburtsgewicht (g)	Geburtslänge (cm)	Kopfumfang (cm)	Fütterungsprobleme	Größe > 18 J (cm)	Infektionen als Kind gehäuft?	Auftreten der ersten Hautmanifestationen	Diabetes mellitus	Malignom	Alter bei Malignitätsdiagnose
Patient 1	1981	1	W	1860	44	30	Ja	149	Ja	< 3	Typ I	Nein	---
Patient 2	1982	3	M	2000	44	41	Ja	151,8	Nein	2	Nein	Nein	---
Patient 3	1984	4	W	2250	50	35	Ja	155	Nein	1	Nein	Nein	---
Patient 4	1980	5	W	1950	42	29	Ja	142	Ja	2	Nein	Ja	26
Patient 5	1967	9	W	2020	45,5	k.A.	Ja	144	Ja	1	Nein	Ja	19
Patient 6	1986	11	W	2260	48	31,5	Nein	145	Nein	6	Nein	Nein	---
Patient 7	1980	17	M	2250	50	33	Nein	154,5	Ja	2	Nein	Nein	---
Patient 8	1999	1	M	2050	45	k.A.	Ja	---	Ja	<1	Nein	Nein	---
Patient 9	1999	<1	M	2410	48	32,9	Nein	---	Ja	Keine	Nein	Nein	---
Patient 10	1990	4	W	1500	45	32,9	Ja	---	Ja	< 2	Nein	Nein	---
Patient 11	1964	6	M	2215	47	k.A.	Ja	157	Nein	2	Nein	Ja	15
Patient 12	1964	1	M	1160	k.A.	k.A.	Nein	158	Nein	1	Nein	Ja	19
Patient 13	1965	4	W	1600	44	k.A.	Ja	k.A.	Ja	2	Nein	Nein	---
Patient 14	1966	2	M	1500	44	k.A.	Ja	†	Ja	< 1	Nein	Ja	4
Patient 15	1968	5	W	2250	50	32	Nein	145	Ja	1	Nein	Nein	---
Patient 16	1977	4	W	1550	40	29	Ja	†	Ja	5	Nein	Nein	---
Patient 17	1999	k.A.	W	1850	45	29	Ja	---	Ja	< 1	Nein	Nein	---
Patient 18	1972	6	M	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Ja	k.A.	Nein	Ja	28

Daten erfasst in Deutschland zwischen 1970 und 2009; Alter in Jahren, W = weiblich, M = männlich, BS = Bloom-Syndrom, k.A. = keine Angaben; < = kleiner als; † = verstorben.

3.2.1 WACHSTUM

Die durchschnittliche Körperlänge der Patienten bei der Geburt betrug 45,7 cm (Spanne: 42 – 50 cm, SD: 2,9), das durchschnittliche Geburtsgewicht 1922 g (Spanne: 1160 - 2410 g, SD: 351,9) und der durchschnittliche Kopfumfang 32,3 cm (Spanne: 29 – 41 cm, SD: 3,5). Diese Werte liegen jeweils unterhalb der 3. Perzentile im Vergleich zu gleichaltrigen Neugeborenen (Mädchen und Jungen).

Die durchschnittliche Körperhöhe der sechs erwachsenen Patientinnen betrug 146,7 cm (Spanne: 142 – 155 cm, SD: 4,7) die der vier erwachsenen Männer 155,3 cm (Spanne: 151,8 - 158 cm, SD: 2,8; Keine Angaben bei Patient 18). Auch diese Werte liegen jeweils unterhalb der 3. Perzentile im Vergleich zu gleichaltrigen Männern und Frauen.

Die Perzentilenkurven in Abbildung 2 (Abb. 2) illustrieren das deutlich verminderte Wachstum seit der Geburt bei allen Patienten. In jeweils zwei Grafiken sind die Kurvenverläufe der weiblichen sowie der männlichen Patienten dargestellt. Zu beachten ist, dass die Kurvenverläufe der türkischen Patienten Nr. 9 und Nr. 10 ebenfalls im gleichen Perzentilenblatt dargestellt sind. Gesunde türkische Kinder haben oft eine etwas geringere Körpergröße als z. B. deutsche und werden daher meist in eigenen Perzentilenkurven erfasst (Bundak et al., 2006). Für einen vergleichenden Überblick unserer Patienten erscheint die Darstellung in einer Grafik dennoch für sinnvoll (beide Patienten sind in Abb. 2 in Klammern angegeben).

Sowohl die Kurven für die Körperhöhe als auch für das Körpergewicht verlaufen unterhalb der 10. Perzentile. Einzige Ausnahme stellt das Körpergewicht von Patientin 1 dar, das im Gegensatz zur Körpergröße nach der Pubertät überdurchschnittlich stark ansteigt. Die Kurvenverläufe illustrieren und dokumentieren damit insgesamt deutlich eine Wachstumsretardierung bei allen 16 Patienten sowohl bei Geburt als auch im Erwachsenenalter.

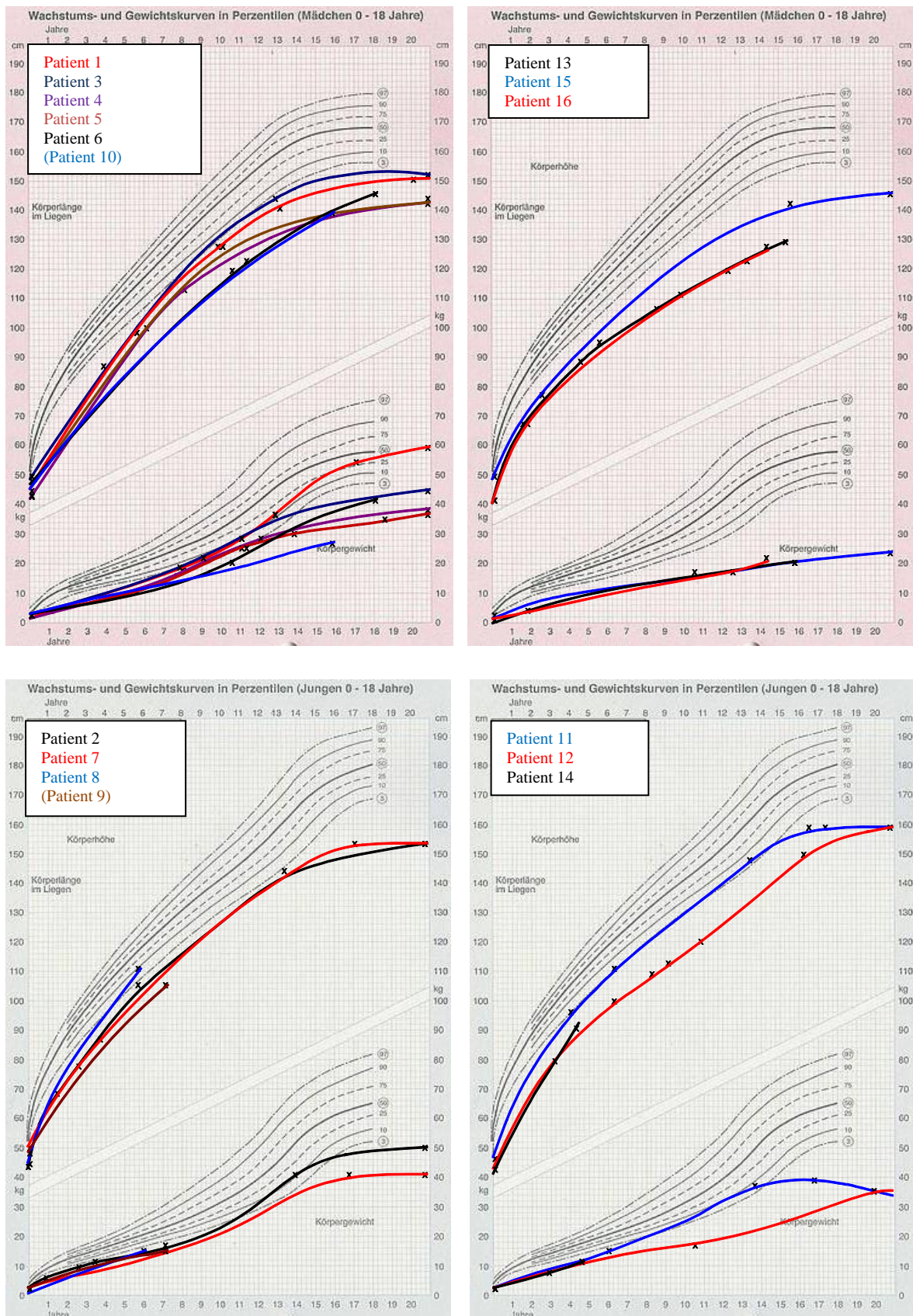


Abb. 2 – Perzentilenkurven (Körperhöhe und Körpergewicht) von 16 Bloom-Syndrom Patienten. Darstellung unterteilt in weibliche (Patienten 1, 3, 4, 5, 6, 10 und 13, 15, 16) und männliche (Patienten 2, 7, 8, 9 und 11, 12, 14) Patienten. Keine Daten der Patienten 17 & 18.

3.2.2 FÜTTERUNGSPROBLEME

Fütterungsprobleme mit Nahrungsverweigerung, ösophagealer Regurgitation und postprandialem Erbrechen zeigten 11 der 18 Patienten als Neugeborene und Kleinkinder. Im zunehmenden Alter bestanden nur noch bei Patientin 3, Patientin 5 und Patientin 15 Probleme mit reduziertem Appetit. Postprandiales Erbrechen trat gar nicht mehr auf.

3.2.3 MALIGNOME

In unserer Patientengruppe wurden bei fünf Patienten ein und bei einem zwei zu verschiedenen Zeiten unabhängig aufgetretene Malignome diagnostiziert. Bei Diagnose lag das mittlere Alter der Patienten bei 16,6 Jahren (Spanne: 4 – 26, SD: 8,08).

Als Kind erkrankte Patient 14 an leukoblastischer Leukämie (4 Jahre). Patient 11 erkrankte als Jugendlicher an einem Hodgkin Lymphom (16 Jahre) und an akuter Leukämie (17 Jahre). Als Erwachsene wurden bei Patientin 5 ein Ca in situ der Cervix uteri (19 Jahre), bei Patient 12 ein Hodgkin Lymphom (16 Jahre) bei Patient 4 ein metastasiertes Siegelringcarcinom des Magens (26 Jahre) und bei Patient 18 ein Colonicarcinom (28 Jahre) diagnostiziert.

Tabelle 4 fasst die Malignome der Patienten, das Diagnosealter und die in der Familienanamnese dokumentierten Malignome zusammen. Je nach Datenlage variiert die Bezeichnung bzw. stadiengerechte Einteilung der Carcinome. Bei den Patienten 3, 6 bis 10 und ihren Familien sind keine Malignome bekannt.

Bei vier Patienten sind Malignomerkrankungen der Familienmitglieder bekannt. Die Mutter der Patientin 1 wurde 2008 an einem Mama-Ca operiert (keine weiteren Angaben). Der Großvater mütterlicherseits (Abb. 5.1; Individuum II-11) der Patientin 1 erkrankte an einem Magen-Ca. In der Familie des Patienten 2 sind bei insgesamt drei Personen (Abb. 5.2; Individuen II-1, II-2, II-3) Carcinome des Gastrointestinaltraktes bekannt. Der Vater der Patientin 13 erkrankte an einem Carcinom unbekannter Genese.

In der Familie der Patientin 16 sind bei sechs Personen Malignome bekannt. Der ältere Bruder der Patientin (Abb. 5.14; Individuum III-1) verstarb mit 19 Monaten an einem Ependymom des 4.Ventrikels. Die Mutter (Abb. 5.14; Individuum II-2) erkrankte an einem Carcinoma in situ der Cervix uteri sowie an einem malignen Nierentumor. Ein Großvater (Abb. 5.14; Individuum I-1) der Patientin erkrankte an einem Bronchial-Ca und eine Großmutter (Abb. 5.14; Individuum I-2) an einem Carcinom des Uterus. Zwei Großtanten (Abb. 5.14; Individuen I-5, I-6) erkrankten an Pankreas-Ca (keine weiteren Angaben).

Tabelle 4 – Auftreten von Malignomen bei Bloom-Syndrom Patienten und in deren Familien.

	Malignom	Diagnosealter	Malignome in der Familie
Patient 1	---	---	II-11 : Magen-Ca (Abb. 5.1) III-4: Mama-Ca 2008 (Abb. 5.1)
Patient 2	---	---	II-1 : Magen-Darm-Ca (Abb. 5.2) II-2 : Magen-Ca (Abb. 5.2) III-3 : Magen-Ca (Abb. 5.2)
Patient 4	Siegelring-Carcinom, diffuser Typ, Tx, N1, M1	26 Jahre	---
Patient 5	Ca in situ Cervix uteri	19 Jahre	---
Patient 11	Hodgkin Lymphom IIIa Akute Leukämie	16 Jahre, 17 Jahre	---
Patient 12	Hodgkin Lymphom Ia	19 Jahre	---
Patient 13	---	---	I-1 : nicht spezifiziertes Ca (Abb. 5.11)
Patient 14	Akute, paraleukoblastische Leukämie	4 Jahre	
Patient 16	---	---	I-1: Bronchial-Ca (Abb. 5.14) I-2 : Uterus-Ca (Abb. 5.14) I-5: Pankreas-Ca (Abb. 5.14) I-6 : Pankreas-Ca (Abb. 5.14) II-2 : Ca in situ Cervix uteri; maligner Nierentumor (Abb. 5.14) III-1 : Ependymom des 4.Vertrikels (Abb. 5.14)
Patient 18	Niedrig differenziertes Adeno-Ca des Colons	28 Jahre	

Keine Angaben zu Patienten 3 und 6-10. Carcinom = Ca; Generationsangaben entsprechend Bezeichnung der Familienstammbäume in Abschnitt 3.3.1.

3.2.4 MANIFESTATIONEN AN DER HAUT

Wie in Abschnitt 2.1 beschrieben, untersuchten wir die Lokalisation und Ausprägung des teleangiektatischen Erythems in drei Altersgruppen bei 17 Patienten (Patient 18 ausgenommen). Die Altersgruppe unter (<) 6 Jahren umfasst alle 17 Patienten, die Altersgruppe 6 – 16 Jahre 16 Patienten (Patient 14 verstarb vor Erreichen des 6. Lebensjahres) und die Altersgruppe über (>) 16 Jahre erfüllten 13 Patienten (vier Patienten waren jünger als 16 Jahre alt bzw. vorher verstorben).

Im Alter von unter 6 Jahren hatten 16 Patienten Erytheme (Ausnahme: Patient 9). Entsprechend unserer Einteilung waren sie sechsmal „stark“ (Patienten 1, 2, 3, 5, 12, 15), sechsmal „mittel“ (Patienten 4, 6, 7, 11, 13, 16) und viermal „leicht“ (Patienten 8, 10, 14, 17) ausgeprägt.

Im Alterszeitraum von 6 – 16 Jahren zeigte nur noch ein Patient „starke“ Erythembildung (Patient 12). Vier Patienten hatten „mittlere“ (Patienten 1, 5, 11, 15), sieben „leichte“ (Patienten 4, 6, 7, 8, 13, 16, 17) und vier „keine“ (Patienten 2, 3, 9, 10) Erythembildung.

In der Gruppe über 16 Jahren gab es keinen „starken“ und nur einen „mittleren“ Hautbefund (Patient 4). Dafür jedoch fünfmal „leichte“ (Patient 5, 6, 11, 12, 15) und viermal „keine“ (Patient 1, 2, 3, 7) Erythemausbildung.

In Abbildung 3 (Abb. 3) sind diese Ergebnisse grafisch dargestellt. Im Vergleich der Erythemausprägung in den drei Altersgruppen illustriert das Diagramm eine Verschiebung von besonders „starker“ und „mittlerer“ Erythemausprägung der Kleinkinder hin zu „leichter“ und „keiner“ Erythemausprägung bei den über 16-jährigen. Die Ausprägung der Erytheme unserer Patienten nahm also mit zunehmendem Alter ab und führte so zu einer Veränderung des Phänotypen des Bloom-Syndroms.

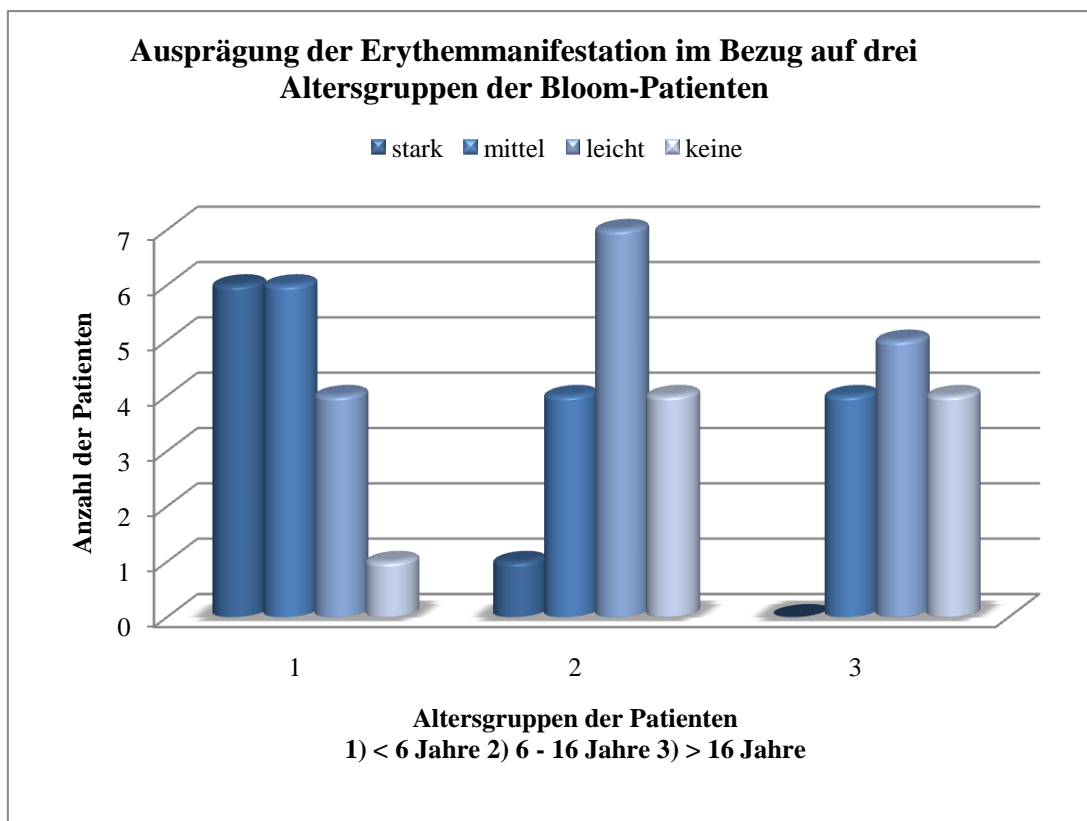


Abb. 3 - Ausprägung der Erythemmanifestation (stark, mittel, leicht, keine) im Bezug auf drei Altersgruppen der Bloom-Syndrom Patienten (Daten des Patienten 18 ausgenommen).

3.2.5 INFEKTANFÄLLIGKEIT

13 der 18 Patienten (1, 4, 5, 7 - 10, 13 – 18) wiesen gehäuft Infektionen im Kindesalter auf. Die meisten Patienten litten unter Infektionen der oberen Atemwege mit Sinusitis, Otitis media oder rezidivierenden Bronchitiden. Acht Patienten (Patienten 1, 4, 8, 10, 13, 14, 15, 17) mussten aufgrund einer Lungenentzündung mindestens einmal stationär behandelt werden. Auffällig sind weiterhin die viel stärker ausgeprägten und teilweise mehrmals auftretenden Kinderkrankheiten. Patientin 1 erkrankte viermal an den Windpocken, Patientin 3 zweimal an Röteln und Patientin 4 mehrmals an Scharlach (keine genauen, numerischen Daten vorhanden). Eine natürliche Immunisierung nach dem ersten Infekt fand bei diesen Patienten also nur unzureichend statt. In diesem Zusammenhang sind weiterhin reduzierte Immunglobulinlevel der Patienten von Bedeutung. Weitere Informationen zu diesem Thema folgen in Abschnitt 3.5.4.

3.2.6 DIABETES MELLITUS

Bei unseren 18 Patienten ist nur bei Patientin 1 eine Erkrankung mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus (D.m.) Typ I bekannt. Die Behandlung erfolgt mit Insulin und strenger Diät (siehe auch Kapitel 3.1 – Patientin 1). In der Familie der Patientin ist keine weitere Diabetes mellitus-Erkrankung bekannt. Diabetes mellitus Typ II wurde bei keinem unserer Patienten diagnostiziert.

Bei Verwandten von vier weiteren Patienten erfuhren wir anamnestisch vom Vorliegen eines Diabetes mellitus. Insgesamt traten bei zwei Verwandten Diabetes mellitus Typ I und bei drei Verwandten Diabetes mellitus Typ II auf (Familien der Patienten 2, 4 und 9 bzw. 10). Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Diabetes-Erkrankungen in den Familien der Patienten.

Tabelle 3 – Diabetes mellitus Typ I oder Typ II in den Familien der Patienten

Patient	Familienangehöriger	Diabetes-Typ
Patient 2	Großvater, Abb. 5.2; II-4	Typ II-D.m
Patient 4	Mutter, Abb. 5.4; III-6	Typ I-D.m.
	Tante, Abb. 5.4; III-2	Typ II-D.m.
	Großvater, Abb. 5.4; II-1	Typ I-D.m
Patient 9 / 10	Großvater, Abb. 5.8; II-3	Typ II-D.m.

Generationsangaben entsprechend Bezeichnung der Familienstammbäume in Kapitel 3.3.1

3.2.7 STIMMLAGE

Als Kleinkinder wurde eine auffallend hochfrequente Stimmlage bei sechs der 18 Patienten beschrieben (2, 5, 12, 13, 14, 16). Nur bei Patientin 16 wurde eine erhöhte Stimme auch als

Jugendliche erfasst. Zu den anderen bereits verstorbenen Patienten liegen mir keine Angaben über eine höhere Stimmlage als Jugendliche vor. Von den Patienten 1 - 10 zeigte bei unseren Untersuchungen keiner eindeutig eine erhöhte Stimmlage.

3.2.8 SOZIALE / GEISTIGE ENTWICKLUNG

Vier der 18 Patienten gaben starke bis sehr starke soziale Probleme aufgrund ihres Aussehens an (Patienten 1, 4, 13, 16). Dabei standen Konflikte mit Mitschülern und ein Gefühl der Ausgrenzung im Vordergrund. Die geringe Körpergröße empfanden dabei die Patienten 1, 4 und 13 und die Hautmanifestationen die Patienten 1 und 16 als eher ursächlich für ihre Probleme. Auffallend ist weiterhin die soziale Anamnese der Patientin 5. Nach Erziehungsproblemen und kleineren Diebstählen als Jugendliche wurde die Patientin als Erwachsene heroinsüchtig. Einen Zusammenhang mit dem Bloom-Syndrom Phänotyp gab sie jedoch nicht an.

Im Bezug auf die geistige Entwicklung nannten die Angehörigen bei sechs von 14 Patienten Defizite besonders im mathematischen Bereich (Patienten 2, 4, 5, 10, 16, 17; Patienten 8, 9 und 14 waren bei Datenerhebung noch im Vorschulalter, keine Angaben zu Patient 18).

3.2.9 PRÄNATALDIAGNOSTIK

Eine pränatale Diagnostik wurde bei zwei Geschwistern (Abb. 5.7; Individuen IV-2, IV-3) von Patient 8, bei Patient 9 und bei der Schwester (Abb. 5.10; Individuum VI-6) von Patient 12 durchgeführt.

Nach der Diagnose Bloom-Syndrom bei Patient 8 wurde in der folgenden Schwangerschaft (Abb. 5.7; Individuum IV-2) eine Amnionzentese durchgeführt. Eine im Anschluss an die Untersuchung aufgetretene Infektion führte zum Abort der Schwangerschaft. Nach Angaben der Eltern bestätigte die Auswertung der Amnionzentese das Bloom-Syndrom (keine weiteren Daten vorliegend). In der dritten Schwangerschaft (Abb. 5.7; Individuum IV-3) wurde ein Abort nach erneutem pränatal gesichertem Bloom-Syndrom induziert.

Während der präpartalen Phase von Patient 9 wurde bei bekanntem Bloom-Syndrom der Schwester (Abb. 5.8, Patientin 10) eine Amnionzentese durchgeführt. Die Untersuchung ergab eine durchschnittliche SCE-Rate von 60,8/Metaphase in 13 untersuchten Metaphasen (Spanne: 40-75). Die Eltern entschieden sich für ein Fortführen der Schwangerschaft.

Ebenfalls durch Amnionzentese erfolgte der Ausschluss eines Bloom-Syndroms bei der Schwester (Abb. 5.10; Individuum VI-6) von Patient 12. Die Untersuchung der aus 20 ml Amnionpunktat

gewonnenen Amniozyten ergab in 93 untersuchten Metaphasen keine erhöhte chromosomale Brüchigkeit sowie Schwesterchromatidaustausch (SCE)-Werte von 6-8/Metaphase.

3.3 FORMALGENETISCHE BEFUNDE

Fünf Patienten sind Einzelkinder (Patienten 2, 4, 13, 15, 17) und 13 der Patienten haben Geschwister (Patienten 1, 3, 5-12, 14, 16, 18). 13 Patienten sind die einzigen Betroffenen in der Familie (Patienten 1-5, 11-18). Bei acht Patienten sind die Eltern blutsverwandt (Patienten 6, 7, 9-12, 15, 18). Weitere Ergebnisse der Stammbaumanalyse wurden unter 3.2.3 (Malignome), 3.2.6 (Diabetes mellitus) sowie 3.5.3 (Molekulargenetische Befunde) vorgestellt.

Die Stammbäume sind unter 3.3.1 abgebildet (kein Stammbaum von Patient 18 aufgrund geringer Datenlage). Die in den Familienstammbäumen genutzten Symbole sind in Abbildung 4 (Abb. 4) zusammengefasst.










	Männlich (Mann, Sohn)		Patientin/Patient mit gesichertem BS
	Weiblich (Frau, Tochter)		Elternpaar
	3 weibliche Individuen		Geschiedenes Paar
	Abort / Fehlgeburt		Außereheliche Beziehung
I,II,III	1., 2., 3. Generation		Elterliche Konsanguinität

Abb. 4 - Familienstammbäume der Patienten 1 – 17 - Symbole der Familienstammbäume

3.3.1 FAMILIENSTAMMBÄUME

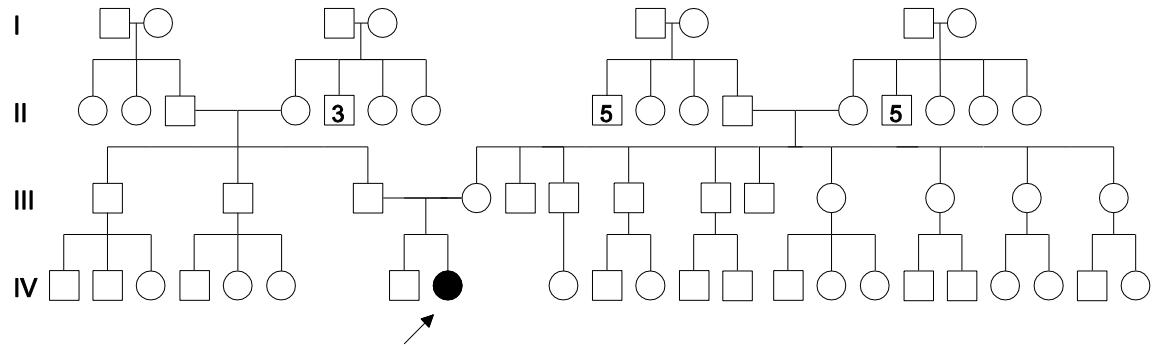


Abb. 5.1– Familienstammbaum Patientin 1

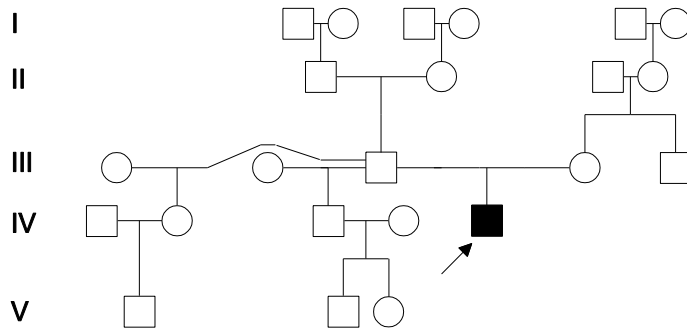


Abb. 5.2 – Familienstammbaum Patient 2

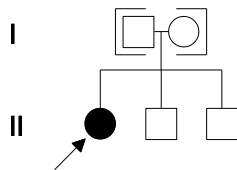


Abb. 5.3 – Familienstammbaum Patientin 3 (Adoptivtochter)

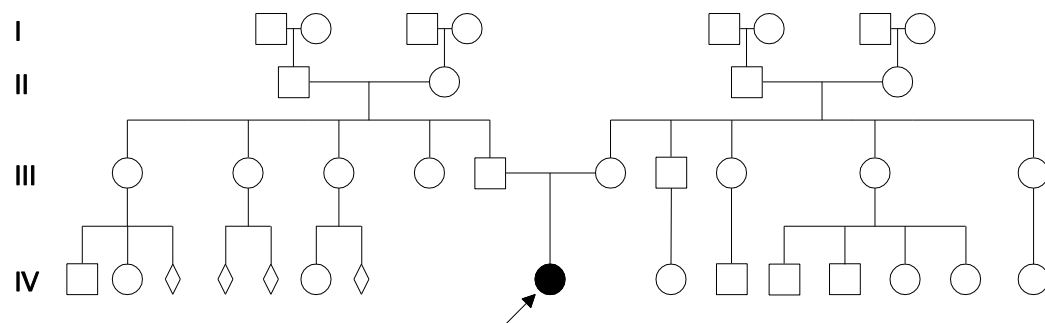


Abb. 5.4 – Familienstammbaum Patientin 4

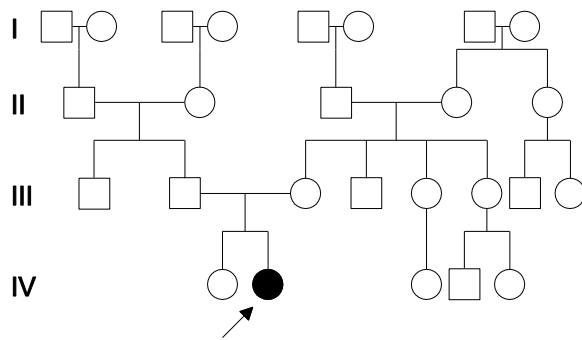


Abb. 5.5– Familienstammbaum Patientin 5

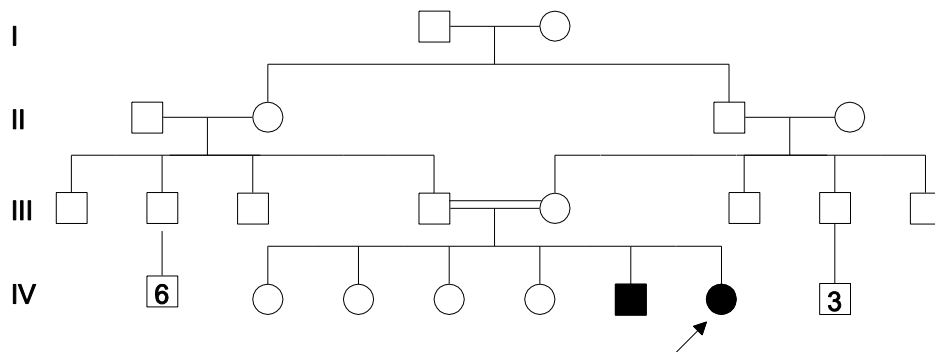


Abb. 5.6 – Familienstammbaum Patientin 6 und Patient 7

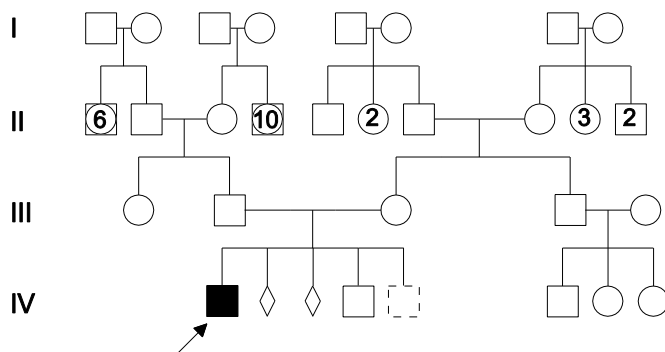


Abb. 5.7– Familienstammbaum Patient 8

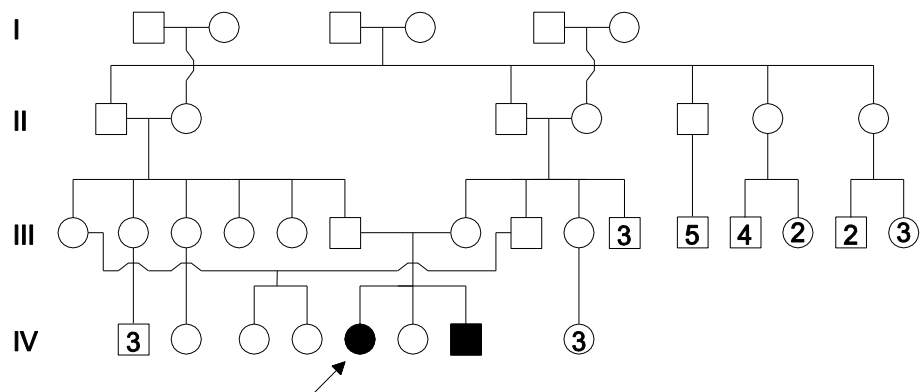


Abb. 5.8 – Familienstammbaum Patient 9 und Patientin 10

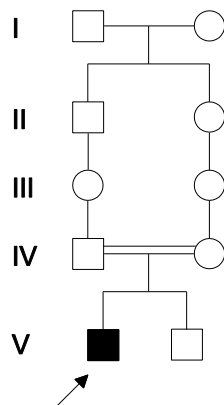


Abb. 5.9 – Familienstammbaum Patient 11

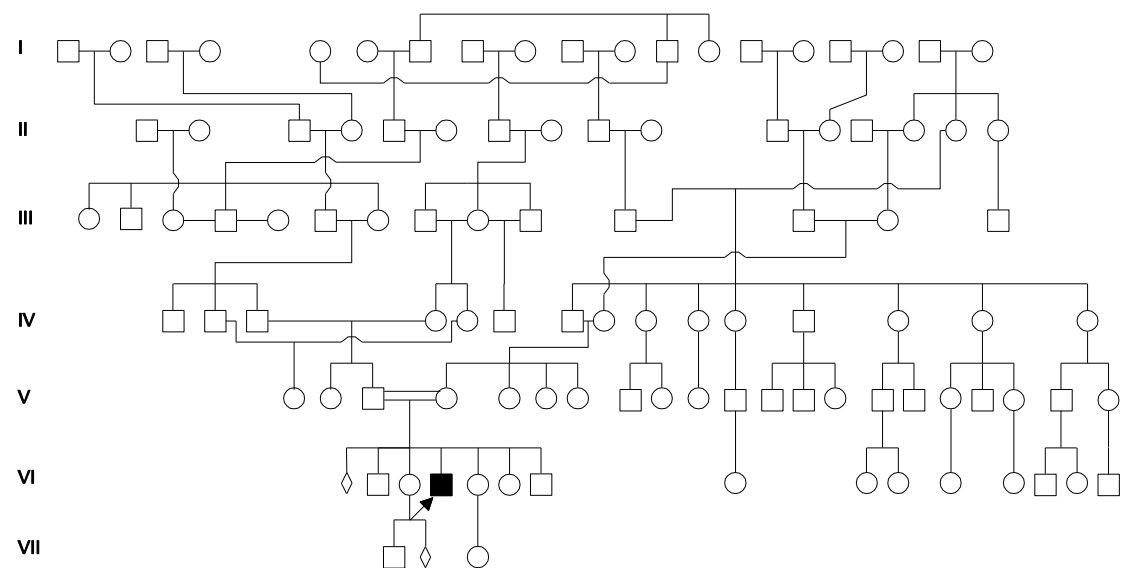


Abb. 5.10 – Familienstammbaum Patient 12 (aus Passarge, 1991)

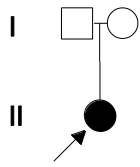


Abb. 5.11 – Familienstammbaum Patientin 13

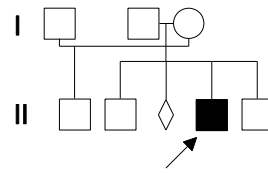


Abb. 5.12 – Familienstammbaum Patient 14

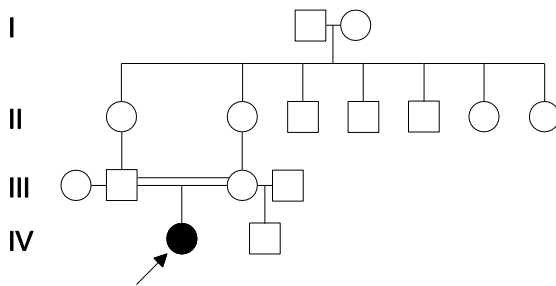


Abb. 5.13 – Familienstammbaum Patient 15

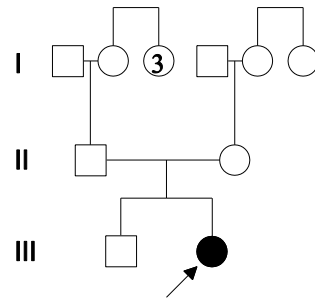


Abb. 5.14 – Familienstammbaum Patient 16

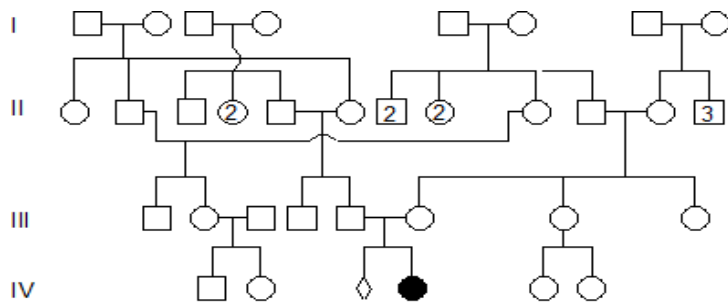


Abb. 5.15 – Familienstammbaum Patient 17

3.4 FOTODOKUMENTATION

Im Folgenden sind die Fotodokumentationen der Patienten abgebildet. Einige Patienten wünschten keine Abbildung aktueller Bilder. Von Patienten 11, 13, 14 und 18 sind keine verwertbaren Fotos vorhanden.

Abb. 6 – Dolichocephalie und Erythem der Wangen bei Bloom-Syndrom.

Patientin 1:



Abb. 6.1 - 1982 (Alter: 1 Jahr)



Abb. 6.2 - 1995 (Alter: 14 Jahre)



Abb. 6.3 - 2003 (Alter: 22 Jahre)



Abb. 6.4 - 2003 (Alter: 22 Jahre)



Abb. 6.5 - 2003 (Alter: 22 Jahre)

Patient 2:



Abb. 6.6 - 2003 (Alter: 21 Jahre)



Abb. 6.7 - 2003 (Alter: 21 Jahre)
Hyperpigmentation rechter
Unterschenkel



Abb. 6.8 - 2003 (Alter: 21 Jahre)

Patientin 3:



Abb. 6.9 - 1998

(Alter: 14 Jahre)

Patientin 4:



Abb. 6.10 - 1988 (Alter: 8 Jahre)



Abb. 6.11 - 2003 (Alter: 23 Jahre)



Abb. 6.12 - 2003 (Alter: 23 Jahre)



Abb. 6.13 – 2003
(Alter: 23 Jahre)

Patientin 5:



Abb. 6.14 - 1982 (Alter: 16 Jahre)

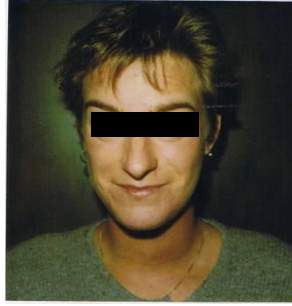


Abb. 6.15- 1992 (Alter: 25 Jahre)

Patientin 6:



Abb. 6.16 - 2004 (Alter: 18 Jahre)



Abb. 6.17 - 2004 (Alter: 18 Jahre)



Abb. 6.18 - 2004 (Alter: 18 Jahre)

Patient 7:



Abb. 6.19 - 2004 (Alter 24 Jahre)



Abb. 6.20 – 2004 (Alter: 24 Jahre)



Abb. 6.21 – 2004 (Alter: 24 Jahre)

Patient 8:



Abb. 6.22 - 2006 (Alter: 24 Jahre)



Abb. 6.23 - 2006 (Alter: 6 Jahre)



Abb. 6.24 – 2006(Alter: 6 Jahre)

Patient 9:



Abb. 6.25 - 1999 (Alter: 1 Jahr)



Abb. 6.26 - 1999 (Alter: 1 Jahr)



Abb. 6.27 - 2006 (Alter: 7 Jahre)



Abb. 6.28 - 2006 (Alter: 7 Jahre)



Abb. 6.29 - 2006 (Alter: 7 Jahre)

Patientin 10:



Abb. 6.30 - 2006 (Alter: 16 Jahre)



Abb. 6.31 - 2006 (Alter: 16 Jahre)



Abb. 6.32 – 2006 (Alter: 16 Jahre)

Patient 12:



Abb. 6.33 – 1972
(Alter: 8 Jahre)



Abb. 6.34 – 1972
(Alter: 8 Jahre)



Abb. 6.35 – 1973
(Alter: 9 Jahre)

Patientin 15:



Abb. 6.36 - 1973 (Alter: 5 Jahre)



Abb. 6.37 - 1973 (Alter: 5 Jahre)



Abb. 6.38 - 1973 (Alter: 5 Jahre)

(Bilder aus Thomas, 1981)

Patientin 16:

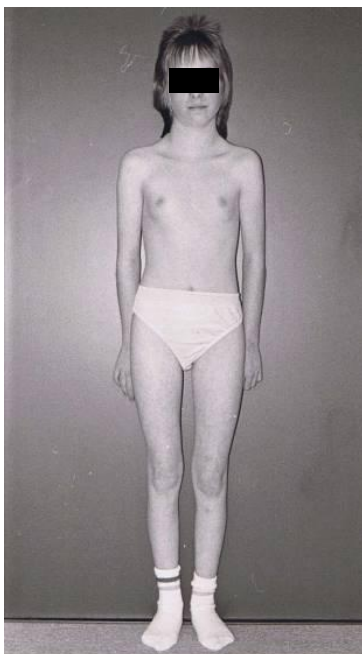


Abb. 6.39 - 1985 (Alter: 8 Jahre)



Abb. 6.40 - 1991 (Alter: 14 Jahre)

Patientin 17:



Abb. 6.41 (Alter 8: Jahre)

(Abb. 6.41 und 6.42 wurden freundlicherweise von Prof. Harald Rieder, Institut für Humangenetik, Universität Düsseldorf, zur Verfügung gestellt.)



Abb. 6.42 (Alter: 8 Jahre)

3.5 ÜBERSICHT DER LABORBEFUNDE

Im Folgenden werden die SCE-Werte, die Ergebnisse durchgeführter Bruchanalysen sowie die molekulargenetischen Befunde vorgestellt. Weiterhin verglich ich aufgrund der in der Literatur beschriebenen Immundefekte einiger Bloom-Syndrom Patienten (German & Ellis, 2002a) die Daten der immunologischen Befunde unserer Patienten.

3.5.1 DURCHSCHNITTliche ANZAHL DER SCHWESTERCHROMATIDAUSTAUSCHE PRO METAPHASE

Abbildung 7 (Abb. 7) zeigt beispielhaft eine SCE-Analyse des Patienten 10. Die Brüche innerhalb des Bandenmusters wurden im Nachhinein auf dem Foto markiert (blaue Striche).



Abb. 7 - SCE-Analyse des Patienten 10.

Abbildung 8 (Abb. 8) illustriert die jeweils durchschnittliche Anzahl der SCE/Metaphase von 13 Patienten im Vergleich zum durchschnittlichen Wert der Kontrollpersonen. Angaben zu zeitgleichen Messungen der Kontrollpersonen liegen von acht Patienten vor. Die durchschnittliche SCE der daraus gebildeten Kontrollgruppe ist 10,3 (Spanne: 5 - 14, SD: 3,1).

Die durchschnittliche SCE der 13 Patienten liegt mit 84,8 (Spanne: 55 – 150, SD: 26,7) deutlich über dem SCE-Wert der Kontrollgruppe.

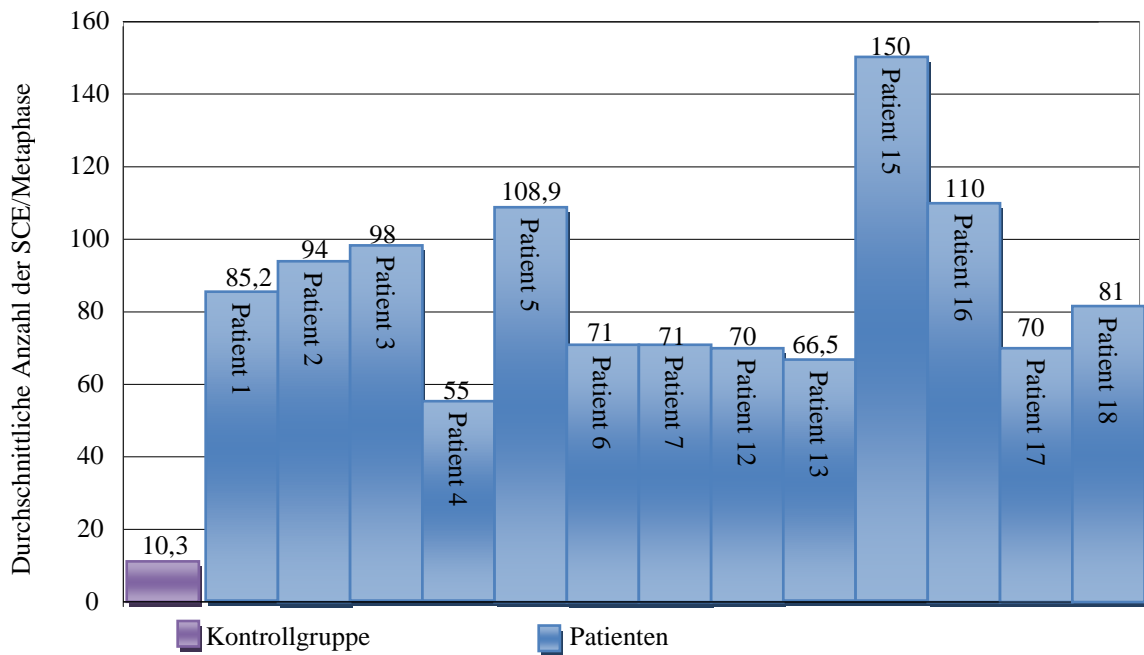


Abb. 8 – Durchschnittliche Anzahl der SCE pro Metaphase von 13 Patienten im Vergleich zu denen der Kontrollpersonen. Keine Angaben bei Patienten 8, 9, 10, 11 und 14.

3.5.2 CHROMOSOMALE INSTABILITÄT

Bei fünf Patienten wurden die Aberrationen der 2- und 3-Tages-Kultur und bei sieben Patienten nur der 3-Tages-Kultur ausgewertet. Von Patientin 17 und 18 liegen keine Daten vor. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5 – Ergebnisse der chromosomalen Aberrationen der 2- bzw. 3-Tages-Kulturen.

	2-Tages-Kulturen					3-Tages-Kulturen											
Patient Nummer	1	4	5	12	13	1	2	4	5	6	7	11	12	13	14	15	16
Untersuchte Metaphasen	88	118	60	200	100	100	50	50	100	40	15	230	200	300	407	50	100
Chromatidenbrüche	5	1	7	8	0	1	2	5	5	1	0	5	4	12	5	4	0
Isochromatidenbrüche	6	3	17	1	12	10	2	15	6	1	1	5	0	28	3	3	0
Azentrisches Chromosom	1	0	0	1	2	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0
Dizentrisches Chromosom	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	3	11	0	0
Quadriradialfigur	1	1	1	3	1	1	1	0	1	1	0	1	2	4	2	0	0
Chromosomenfragment	0	5	3	8	3	0	1	4	0	0	0	40	15	20	42	5	14
Sonstige	4	0	0	19	0	6	0	0	0	6	3	4	9	30	33	10	4

In Tabelle 6 ist auf der Grundlage dieser Daten der prozentuale Anteil der aberranten Mitosen der Patienten jeweils für die 2- und die 3-Tages-Kulturen dargestellt. Der durchschnittliche prozentuale Anteil der aberranten Mitosen in der 2-Tages-Kultur liegt bei 23,7 % (Spanne: 9,3 – 42,5 %) beziehungsweise 28,4 % (Spanne: 18 – 38,5 %) in der 3-Tages-Kultur.

Eine Quadriradialfigur ist Folge eines Austauschs zwischen homologen Chromosomenpaaren. Quadriradialfiguren wurden in etwa 1 % der untersuchten Metaphasen der 2-Tages-Kulturen in etwa 0,8 % der untersuchten Metaphasen der 3-Tages-Kulturen beobachtet.

Tabelle 6 – Prozentualer Anteil der aberranten Mitosen der 2- und 3-Tageskulturen.

Nummer Patient	1	2	4	5	6	7	11	12	13	14	15	16
Strukturelle Aberrationen der 2-Tages-Kulturen	17,5	---	9,3	23	---	---	---	42,5	26	---	---	---
Strukturelle Aberrationen der 3-Tages-Kulturen	18	11,5	35	36	22,5	26,6	37,4	38,5	35	23,5	28	24

3.5.3 MOLEKULARGENETISCHE BEFUNDE

Bei 12 der 18 Patienten wurde am New York Blood Center ist die Mutation im *BLM*-Gen ermittelt (German et al., 2007a; J. German, N.A. Ellis, E. Passarge, persönliche Mitteilungen). Bei Patientin 5 konnte keine Mutation festgestellt werden.

Bei Patienten 11, 13 und 14 wurden keine Mutationsanalysen durchgeführt. Sie verstarben, bevor die molekulargenetische Analyse zur Bloom-Syndrom Diagnostik bei allen Patienten genutzt wurde. Die Ergebnisse der Patienten 17 und 18 sind uns noch nicht bekannt.

Bei acht Patienten liegen identische Mutationen auf beiden Allelen (autozygot), bei drei Patienten verschiedene Mutationen auf beiden Allelen (allozygot bzw. compound-heterozygot) des *BLM*-Gens vor. Die zweite Mutation von Patient 8 ist zur Zeit noch nicht bekannt (Stand vom 17. Juli 2009). Konsanguinität der Eltern konnten wir in der Stammbaumanalyse bei acht Patienten nachweisen (siehe dazu auch Abschnitt 3.3.1).

Bei unseren Patienten wurden insgesamt 12 verschiedene Varianten einer Mutation des *BLM*-Gens beschrieben (German et al., 2007a und persönliche Mitteilungen). Genauer ergaben die Mutationsanalysen sieben Substitutionen, zwei Insertionen, zwei Dublikationen und eine Deletion. Eine Übersicht der molekulargenetischen Daten ermöglicht Tabelle 7 (Nomenklatur nach Dunnen & Antonarakis, 2000).

Tabelle 7 – Mutationsergebnisse sowie Informationen zu Erbgang und Konsanguinität.

Patient	Mutation	Allozygot oder autozygot	Konsanguinität
Patient 1	c.3727_3728dupA/ c.3727_3728dupA	Autozygot	---
Patient 2	c.3223_3224dupA/c.3223insA>G	Allozygot	---
Patient 3	c.1882 + 5G>A/ c.1882 + 5G>A	Autozygot	---
Patient 4	c.1933C>T/c.1284G>A	Allozygot	---
Patient 5	Analyse durchgeführt. Keine Mutation nachgewiesen.	---	---
Patient 6	c.3558+1G>A/ c.3558+1G>A	Autozygot	Konsanguinität
Patient 7	c.3558+1G>A/ c.3558+1G>A	Autozygot	Konsanguinität
Patient 8	c.1933C>T/? (2. Mutation noch nicht festgestellt)	Noch nicht bekannt	---
Patient 9	c.1628insT >A/ c.1628insT >A	Autozygot	Konsanguinität
Patient 10	c.1628T >A/ c.1628T >A	Autozygot	Konsanguinität
Patient 11	Analyse nicht durchgeführt.	---	Konsanguinität
Patient 12	c.2695C>T/c.3028delG	Allozygot	Konsanguinität
Patient 13	Analyse nicht durchgeführt.	---	---
Patient 14	Analyse nicht durchgeführt.	---	---
Patient 15	c.3028delG/c.3028delG	Autozygot	Konsanguinität
Patient 16	c.1933C>T/c.1933C>T	Autozygot	
Patient 17	Mutation noch nicht bekannt		
Patient 18	Mutation noch nicht bekannt		Konsanguinität

3.5.4 IMMUNGLOBULINE

Immunglobulin(Ig)-Werte liegen uns von zehn Patienten vor (Patienten 1, 2, 4, 8, 10 - 13, 17, 18). Beim Vergleich der Werte ist der variable Normbereich des jeweiligen Labors zu beachten (keine Angaben bei Patienten 17 und 18). Bei allen Patienten lag die IgM-Konzentration mit einem Durchschnittswert von 0,29 g/l (Spanne: 0,16 – 0,40 g/l, SD: 0,07) etwa 0,17 g/l unter der durchschnittlichen unteren Norm (Tabelle 8, 0,46 g/l, Spanne: 0,37 – 0,6, SD: 0,75).

Bis auf Patient 13 waren die IgG-Werte ebenfalls deutlich erniedrigt. Der IgG-Durchschnittswert beträgt 4,5 g/l (Spanne: 0,38 – 8,95 g/l, SD: 3,07) und damit 1,4 g/l unter der durchschnittlichen unteren Norm von 5,9 g/l (Tabelle 8, Spanne: 4,7 – 7,3, SD: 0,89).

Die IgA-Konzentrationen ergaben bei nur drei Patienten (1, 12, 13) erniedrigte Werte. Der IgA-Durchschnittswert liegt deshalb mit 0,6 g/l (Spanne: 0,14 – 2,14, SD: 0,55) 0,15 g/l über der durchschnittlichen unteren Norm von 0,45 g/l (Spanne: 0,21 – 0,90, SD: 0,23).

Tabelle 8 – Immunglobulinwerte der Patienten 1, 2, 4, 8, 10, 11, 12, 13, 17 und 18.

Patient	Alter (Jahre)	IgM (g/l)	Normbereich (g/l)	IgG (g/l)	Normbereich (g/l)	IgA (g/l)	Normbereich (g/l)
1	2	0,28	0,37 - 1,5	0,38	4,7 - 12,3	0,14	0,21 - 1,45
2	14	0,27	0,42 - 1,7	0,58	5,4 - 13,4	---	---
4	5	0,40	0,42 - 1,7	2,66	5,4 - 13,4	2,14	0,30 - 1,88
8	6	0,16	0,42 - 1,7	4,85	5,4 - 13,4	0,67	0,30 - 1,88
10	Ig-G nach Arztberichten im unteren Normbereich. Messdaten nicht vorhanden.						
11	17	0,18	0,6 – 2,8	4,05	7 – 15	---	---
12	8	0,34	0,42 - 1,7	5,31	5,4 - 13,4	0,81	0,30 - 1,88
	12	0,34	0,47 - 2,20	4,15	6,7 - 15,3	0,31	0,52 - 2,74
	20	0,35	0,50 - 2,48	3,32	7,3 - 15,5	0,67	0,70 - 3,21
13	8	0,34	0,42 - 1,7	8,95	5,4 - 13,4	0,27	0,30 - 1,88
	10	0,34	0,47 - 2,20	7,21	5,4 - 13,4	0,31	0,52 - 2,74
	16	0,34	0,6 – 2,8	9	7-15	0,33	0,90-4,5
17	8	0,22	k.A.	7,81	k.A.	0,39	k.A.
18	28	0,3	k.A.	4,1	k.A.	0,7	k.A.

k.A. – keine Angaben

4 DISKUSSION

Die in dieser Arbeit beschriebenen 18 Patienten mit der gesicherten Diagnose eines Bloom-Syndroms entsprechen in allen Aspekten dem für diese seltene autosomal rezessiv erbliche Krankheit charakteristischen klinischen und zellulären Phänotyp (German 1969, 1993; Ellis & German, 1996; German & Ellis, 2002a, 2002b).

Weltweit beobachtete Individuen mit Bloom-Syndrom (OMIM 210900) werden seit Anfang der 1970er Jahre in einem Register in New York geführt (*Bloom's Syndrome Registry*, Registrars: J. German, M. Sanz, E. Passarge; German et al., 1977a, 1977b, 1979, 1984; German & Passarge, 1989; German et al., 2007a; German et al., 2009; Passarge, 1983, 1991). In das Register werden Patienten mit gesicherter Diagnose mit allen klinischen, familienanamnestischen, sowie aller zugehöriger Laborbefunde aufgenommen. In den meisten Fällen erfolgt eine persönliche Untersuchung durch Prof. Dr. med. Dr. med. h. c. (Medizinische Fakultät Essen) James L. German, New York oder durch Prof. Dr. med. E. Passarge, Essen. Durch die zentrale Datenerfassung liegen trotz der Seltenheit der Erkrankung (s. u.) umfassende Informationen über Manifestationsspektrum und Krankheitsverlauf vor. Über das Bloom-Syndrom Register können Ärzte und Betroffene Informationen erhalten. Aktuell umfasst die Registry 266 Patienten (J. German & M. Sanz, persönliche Mitteilung; German et al., 2009). Etwa 25 % der weltweit bekannten Bloom-Syndrom-Patienten sind Ashkenazi-Juden (German et al., 2007a). Die in dieser Arbeit beschriebenen 18 Patienten entsprechen etwa 6 % der im Bloom-Syndrom Register erfassten 266 Patienten.

Ergänzend zielt die 2004 von Richard Gladstein gegründete *Bloom Syndrome Foundation* in Los Angeles darauf, weitere Informationen zugänglich zu machen (<http://www.milogladsteinfoundation.org>). Diese private Einrichtung initiiert Forschungsvorhaben in der Frühphase mit dem langfristigen Ziel der Erstellung eines Therapiekonzeptes.

An der Manifestation des Bloom-Syndroms sind zahlreiche Organsysteme und Funktionsbereiche beteiligt: ausgeprägte prä- und postnatale Wachstumsretardierung, variable Defekte des Immunsystems, gehäuftes Auftreten von verschiedenen malignen Tumoren, insbesondere des hämatopoietischen Systems sowie solide Tumoren, meistens Adenocarcinome (German, 1997; German & Ellis, 2002a, 2002b; Passarge, 2006). Zum klinischen Phänotyp gehören ein schmales Gesicht und Dolichocephalie, variables teleangiektatisches sonnenempfindliches Erythem an Gesicht, Augenlidern und Händen (dorsal), welches bei einigen Patienten gering ausgeprägt ist oder ganz fehlen kann (Bloom, 1954a, 1954b; German, 1969, 1993; German & Ellis, 2002a, 2002b). Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme im Säuglings- und Kindesalter mit ösophagealer Regurgitation ist eine häufige, das Wohlbefinden einschränkende Begleiterscheinung (Sanz & German, 2006).

Die psychomotorische Entwicklung erscheint normal. Jedoch besteht bei den meisten Patienten ein eingeschränktes Gedächtnis mit verminderter Aufmerksamkeitsspanne. Phasen von Unruhe treten auf. Eine hohe Stimmelage ist vor allem in Kindesalter vorherrschend, kommt aber auch bei Erwachsenen vor (German, 1993). Hyper- und hypopigmentierte kleine Hautareale und die Entwicklung von Bronchiektasen nach wiederholten Infekten der oberen Luftwege ergänzen den klinischen Phänotyp (German & Ellis, 1998; Sanz & German, 2006). Das Auftreten eines Diabetes mellitus Typ I und Typ II bei etwa 18 % der erwachsenen Patienten ist eine erst kürzlich beobachtete neue Manifestation beim Bloom-Syndrom (German et al., 2009). Von den hier beschriebenen Patienten war das bei einer Patientin der Fall (Patientin 1).

Bei erwachsenen männlichen Patienten ist keine Spermatogenese nachweisbar, sodass von absoluter Infertilität auszugehen ist. Frauen haben eine normale Menarche, später treten jedoch vermehrt Menstruationsstörungen auf. Vermutlich ist auch bei weiblichen Individuen mit Bloom-Syndrom die Fertilität reduziert. Insgesamt sind acht Schwangerschaften von Frauen mit diagnostiziertem Bloom-Syndrom beschrieben (German, 1998; Chisholm et al., 2001; *Bloom's Syndrome Registry*, unveröffentlichte Daten). Eine der hier beschriebenen Patientinnen (Patientin 3) versucht seit etwa 1 ½ Jahren schwanger zu werden. Sie hatte zwei frühe Fehlgeburten und ist nun aktuell (07/2009) in der 5. SSW.

Der Phänotyp auf zellulärer Ebene ist bemerkenswert. Charakteristisch und diagnostisch beweisend für Bloom-Syndrom ist eine spontane, um mehr als das 10-fache der Norm erhöhte Rate von Austauschen zwischen zwei Schwesterchromatiden (SCE, Sister Chromatid Exchanges; Latt, 1973; Bartram et al., 1976; Chaganti et al., 1974; Ellis et al., 1995a; Ellis & German, 1996). Chromosomen in Metaphase zeigen eine erhöhte Rate von Chromosomen- und Chromatidenbrüchen, azentrische Chromosomenfragmente oder dizentrische Chromosomen in ca. 5-15 % der Metaphasen. Dies deutet daraufhin, dass ein zu einem Bruch führendes Ereignis sowohl vor als auch nach der S-Phase des Zellzyklus eintreten kann. In 1-2 % der Metaphasen finden sich charakteristische quadriradial-förmige Austauschfigurationen zwischen homologen Chromosomen, die als Ergebnis einer somatischen Rekombination interpretiert werden (Ellis & German 1996; German, 1969, 1993; German et al., 1965; Langlois et al., 1989). Der zelluläre Phänotyp wird interpretiert als Folge einer genomischen Instabilität (Passarge & Bartram, 1976).

Die Ursache des Bloom-Syndroms ist eine Mutation in beiden Allelen des *BLM*-Gens. Der Genlocus liegt auf dem langen Arm von Chromosom 15 in Region 2, Band 6.1 (15q26.1; German et al., 1994). Dieses Gen codiert für eine DNA-Helicase mit Homologie zum RecQ-Protein bei *E. coli* (Ellis et al., 1995b; German & Ellis, 2002a, 2002b; Risinger & Gordon, 2004).

Die folgenden Ausführungen gehen auf Einzelheiten der verschiedenen Manifestationen des klinischen und zellulären Phänotyps, sowie deren genetischen Grundlagen ein.

Klinik und Diagnose

Das Durchschnittsalter der in dieser Arbeit beschriebenen lebenden Patienten entspricht mit 20 Jahren (Spanne: 9 – 28 Jahre, SD: 8,3) etwa dem Durchschnittsalter im Bloom-Syndrom Register mit 21,3 Jahren (*Bloom's Syndrome Registry*, German et al., 2009). Die Mehrzahl der Patienten dieser Arbeit wird seit mehr als 40 Jahren begleitet (Passarge, 1991). Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnose beträgt 4,9 Jahre (Spanne: < 1 – 17 Jahre, SD: 4,2). Dies ist ein bei dem gut erkennbaren Phänotyp überraschend später Zeitpunkt. Vermutlich liegt dies daran, dass die Erkrankung noch immer weitgehend unbekannt ist.

Die Kombination von ausgeprägtem prä- und postnatalem Kleinwuchs, sonnenempfindlichem teleangiektatischem Erythem der Wangen in schmetterlingsförmiger Ausbreitung, sowie Neigung zu Infektionen der oberen Luftwege sollte den Verdacht auf ein Bloom-Syndrom lenken. Die Diagnose wird gesichert durch den cytogenetischen Nachweis einer spontan auftretenden, etwa um das 10-fache der Norm erhöhten Rate an Schwesterchromatidaustauschen in Metaphasen (Latt, 1973; Chaganti et al., 1974), in der Regel aus einer Lymphozytenkultur. Bloom-Syndrom ist die einzige Erkrankung, bei der eine spontan erhöhte Rate von SCE auftritt. Dies ist zugleich ein entscheidendes differentialdiagnostisches Kriterium zur Abgrenzung von anderen Krankheiten, insbesondere aus der Gruppe der Genomischen Instabilitätskrankheiten (German & Ellis, 2002a, 2002b). Die SCE-Rate liegt in normalen Zellen bei durchschnittlich 6-10 SCE pro Metaphase (bzw. 0,24/Chromosom) und in Bloom-Zellen bei 60-90 SCE pro Metaphase (2,12/Chromosom). Alle in dieser Arbeit beschriebenen Patienten hatten eine deutlich erhöhte SCE-Rate von durchschnittlich 84,8 SCE/Metaphase (Spanne: 55 – 150, SD: 26,7), entsprechend den Erfahrungen mit allen anderen bisher beobachteten Patienten.

Alle 18 in dieser Arbeit beschriebenen Patienten haben einen ausgeprägten prä- und postnatalen Kleinwuchs. Ihr durchschnittliches Geburtsgewicht liegt mit 1940 g für die männlichen und 1915 g für die weiblichen Patienten weit unter der 3. Perzentile. Dies ist differentialdiagnostisch als Kriterium des Bloom-Syndroms bedeutsam. Die Differentialdiagnose des Bloom-Syndroms muss einige klinisch und ätiologisch ähnliche Erkrankungen berücksichtigen, die mit Kleinwuchs einhergehen.

Am häufigsten wird zunächst ein Russell-Silver-Syndrom (OMIM 180860) vermutet, wie bei der in dieser Arbeit beschriebenen Patientin 16. Jedoch ist bei diesem ätiologisch heterogenen Kleinwuchssyndrom der prä- und postnatale Kleinwuchs geringer ausgeprägt als beim Bloom-Syndrom. Die Hautmanifestationen, Immundefizienz und Tumorprädisposition fehlen. Bei einem der hier beschriebenen Patienten (Patient 8) wurde wegen eines schmetterlingsartigen Erythems im Gesicht ein Lupus erythematodes (OMIM 152700) erwogen. Es fehlten jedoch die für diese Erkrankung typischen Laborbefunde. Dies ist insofern bemerkenswert, da Bloom (1954b) das später nach ihm benannte Syndrom als ein dem Lupus erythematodes ähnliches Krankheitsbild bei kleinwüchsigen Patienten beschrieb. Gelegentlich wird bei Patienten mit Bloom-Syndrom wegen des Kleinwuchses ein Turner-Syndrom vermutet, wie bei unserer Patientin 6.

In der Literatur werden weitere Erkrankungen differentialdiagnostisch erwähnt, die zu berücksichtigen seien: Rothmund-Thomson-Syndrom (OMIM 268400), Cockayne-Syndrom (OMIM 216400), Ataxia-teleangiectatica (OMIM 208900) und Fanconi-Anämie (OMIM 227650; Sanz & German, 2006). Diese Erkrankungen gehören zwar zum Formenkreis der Genomischen Instabilitätskrankheiten, unterscheiden sich jedoch klinisch hinreichend, sodass eine Verwechslung mit Bloom-Syndrom kaum vorkommen sollte.

Die Diagnose Bloom-Syndrom kann auf der Grundlage der oben geschilderten klinischen Manifestationen in der Regel zuverlässig gestellt werden. Beweisend für die Diagnose ist der Nachweis einer deutlich (ca. 10-fach) erhöhten Rate von Schwesterchromatidaustauschen (SCEs) wie oben ausgeführt. Ein Nachweis der Mutation ist für die Diagnose nicht erforderlich. Ihre Kenntnis kann jedoch bei der Untersuchung weiterer Familienmitglieder die Diagnostik erheblich vereinfachen.

Während einer Schwangerschaft mit bekanntem Risiko für Bloom-Syndrom ist eine Pränataldiagnostik durch Untersuchung von Amnionzellkulturen oder Chorionbiopsie mittels Bestimmung der SCE-Rate in Metaphasen möglich. In drei der hier beschriebenen Familien (Patienten 8, 9 und 12) wurde eine Pränataldiagnostik aus Amnionzellkulturen durchgeführt. In einem Fall (Patient 12) war der Fetus nicht, in zwei Fällen (Patienten 8 und 9) war er jedoch betroffen (zu Patient 8 siehe auch: Passarge et al., 2000).

Wenn die Art der Mutation (siehe unten) bekannt ist, kann die Pränataldiagnostik gezielt durch Nachweis der An- oder Abwesenheit einer Mutation (molekulare Gentypisierung) im *BLM*-Gen gestellt werden. Laut Sanz & German (2006) wurde bei einem Patienten der *Bloom's Syndrome Registry* eine Präimplantationsdiagnostik durchgeführt. Weitere Angaben hierzu sind bisher nicht veröffentlicht. Grundsätzlich wäre eine Präimplantationsdiagnostik auch in Deutschland möglich,

dieses Verfahren ist in Deutschland jedoch durch das Embryonenschutzgesetz verboten (Näheres bei Thiel & Passarge, 2008). Voraussetzung ist in jedem Fall eine vorausgehende genetische Beratung.

Formale und Molekulare Genetik

Formale Genetik: Das Bloom-Syndrom ist autosomal rezessiv. Sowohl beim Menschen als auch bei der Hausmaus, *Mus musculus*, ist nur ein Genlocus bekannt, *BLM* (OMIM 210900). Heterozygote manifestieren keines der klinischen Zeichen. Entsprechend des autosomal rezessiven Erbganges besteht für Eltern mit einem erkrankten Kind in jeder Schwangerschaft ein Risiko von 25 % für das erneute Auftreten eines Bloom-Syndroms.

Die Krankheit ist selten. Ihre Prävalenz wird auf etwa 1:150000 geschätzt (Passarge, 1991; German, 1993; German et al., 1977a). Lediglich bei Ashkenazi-Juden ist Bloom-Syndrom häufiger als in anderen Populationen (siehe unten). Bloom-Syndrom wurde in nahezu allen Teilen der Welt beschrieben, mit Ausnahme von Osteuropa (German & Ellis, 2002b; German et al., 2009). Dies ist insofern bemerkenswert, als die nur bei Ashkenazi-Juden auftretende Mutation (siehe unten, Abschnitt: Molekulare Genetik) in einer Ashkenazipopulation in Osteuropa entstanden sein dürfte. Von dort muss sie mit Auswanderern in andere Teile der Welt gelangt sein, in erster Linie USA und Israel (persönliche Mitteilung E. Passarge 07/2009). Abbildung 9 (Abb. 9) zeigt die Verteilung der in der *Bloom's Syndrome Registry* erfassten Patienten auf die Kontinente der Welt (German et al., 2009).

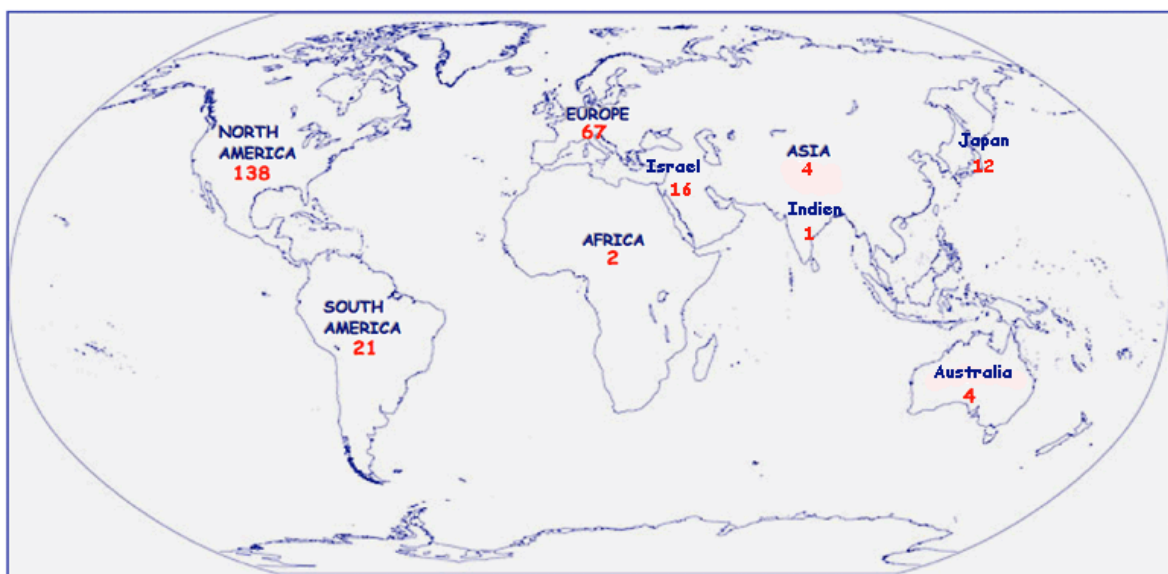


Abb. 9 – Verteilung der Patienten mit Bloom-Syndrom auf die Kontinente – Stand 2009 (modifiziert aus German et al., 2009).

Molekulare Genetik: Das *BLM*-Gen (Entrez Gene: GeneID 641; OMIM 604610) an Position 26.1 des langen Armes von Chromosom 15 (15q26.1) besteht aus 98108 Basenpaaren und umfasst 22 Exons, die sich über 98 kb genomischer DNA erstrecken (Ellis & German, 1996; German & Ellis 2002b). Es wird in eine mRNA aus 4437 Basenpaaren transkribiert und in ein Protein (BLM-Protein) aus 1417 Aminosäuren translatiert (Ellis et al., 1995b; Ellis & German, 1996). Es existieren sechs Splicevarianten und 15 polymorphe Stellen ohne offensichtlichen klinischen Effekt (Sanz & German, 2006; Genecards: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=blm>).

Bloom-Syndrom ist der einzige bekannte Phänotyp, der mit Mutationen im *BLM*-Gen assoziiert ist (German & Ellis, 2002a, 2002b; Sanz & German, 2006; German et al., 2007b). Mutationen sind über das gesamte Gen verteilt. Es gibt keinen Hot-Spot für eine Mutation, mit Ausnahme der Ashenazi-Mutation *BLM*^{Ash} (siehe unten). Deshalb ist eine einfache molekulare Mutationssuche nicht möglich.

Mutationen können in beiden Allelen identisch sein (autozygot) oder sich unterscheiden (allozygot, auch compound-heterozygot genannt; German, 1993). Diese beiden grundsätzlich verschiedenen Situationen werden auch im *BLM*-Gen beobachtet. Wenn bei den Eltern eines erkrankten Individuums ancestral unabhängig aufgetretene Mutationen vorliegen, so ist die krankheitsauslösende Mutation der beiden *BLM*-Allele in der Regel allozygot. Wenn andererseits die Eltern blutsverwandt sind, muss die Mutation bei einem ancestralen Individuum aufgetreten sein, so dass bei dem Patienten die Mutation in jedem der beiden Allele identisch (autozygot) ist. Dies ist bei sieben unserer Patienten der Fall. Eine Besonderheit stellt Patient 12 dar. Er hat trotz Konsanguinität der Eltern eine allozygote Mutation, d.h. in jedem der beiden Allele findet sich eine andere Mutation. Dies bedeutet, dass die Mutationen auf den beiden Allelen nicht von einem gemeinsamen Vorfahren der Eltern stammen können, sondern verschiedenen Ursprungs sind. Dies passt zu der sehr entfernten Blutsverwandtschaft (Abb. 5.10).

Eine Ausnahme können relativ häufige Mutationen bei nicht verwandten Individuen darstellen (wiederholte Mutationen; Recurrent Mutations). Solche Mutationen sind im *BLM*-Gen in funktionell wichtigen, evolutionär konservierten Regionen beobachtet worden wie in anderen Genen auch (German et al., 2007b). Dies lässt sich durch Untersuchung polymorpher DNA-Marker für die beiden Allele des *BLM*-Gens feststellen.

Bei 11 unserer 18 Patienten ist die Mutation vollständig bekannt, acht autozygot und drei allozygot. Bei einem Patienten (Patient 8) ist bisher nur die Mutation eines Allels bekannt (siehe auch Abschnitt 3.5.3).

Bisher liegen Daten bei 134 Patienten mit Bloom-Syndrom über Mutationen im *BLM*-Gen vor (German et al., 2007b; BSR). Bei 125 dieser Individuen wurden insgesamt 64 verschiedene Mutationen identifiziert. Tabelle 9 zeigt die acht häufigsten bei nicht verwandten Individuen wiederholt aufgetretenen Mutationen. Bei 46 Individuen handelt es sich um nur bei diesen Individuen aufgetretenen einzelnen Mutationen. Bei neun Patienten konnten keine Mutationen festgestellt werden, wie z. B. bei Patientin 5 dieser Arbeit.

Tabelle 9 – Häufigkeit von 55 der 64 Mutationen unter 125 Patienten mit Bloom-Syndrom (aus German et al., 2007b).

Mutation	Häufigkeit	Mutation	Häufigkeit
c.1933C>T	18	c.3028delG	3
c.2098C>T	8	c.2015A>G	2
c.2923delC	7	c.1642C>T	2
c.557-559 delCAA	5	<i>BLM</i> ^{Ash}	70
c.3261delT	4	Einzelmutationen (non recurrent)	46

Die häufigsten Typen unter den 64 identifizierten Mutationen sind Substitutionen (38), Deletionen (17) und Insertionen (9) (German et al., 2007a). Die meisten Mutationen sind Nonsense Mutationen, die zu einer vorzeitigen Termination der Proteinsynthese führen. Sie sind über nahezu das gesamte Gen verteilt (Abb. 10). Zehn der 64 Mutationen sind Missense Mutationen, die im Bereich der C-terminalen Region (RecQ-CT) von *BLM* lokalisiert sind. Diese Region wird als essentiell für die BLM-Helicaseaktivität angesehen (Wu et al., 2005).

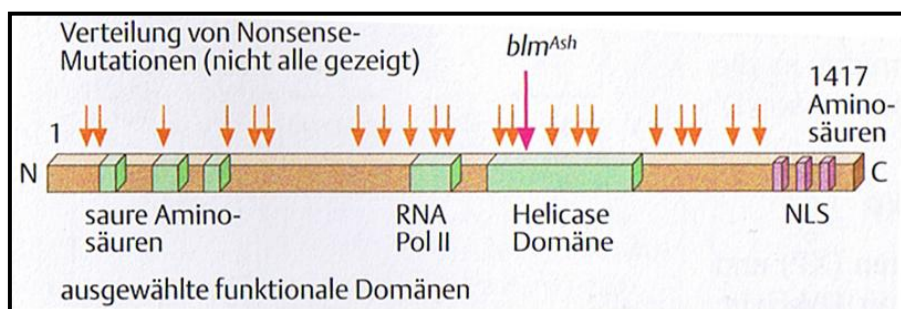


Abb. 10 – BLM-Protein mit ausgewählten funktionellen Domänen und Verteilung von Mutationen (aus Passarge, 2008).

Eine Nonsense Mutation, der Austausch von Cytosin durch ein Thymin an Nukleotidposition 1933 (c.1933C>T), wurde bei 18 Individuen der *Bloom's Syndrome Registry* identifiziert. Diese Mutation liegt bei drei unserer Patienten vor (Patienten 4, 8, 16).

Eine sehr ungewöhnliche Nonsensemutation, BLM^{Ash} , tritt ausschließlich bei Ashkenazi-Juden gehäuft auf. Sie besteht aus einer Deletion von sechs Basenpaaren (ATCTGA) und einer Insertion von sieben Basenpaaren (TAGATTC) an Nukleotidposition 2281 des *BLM*-Gens: 2207_2212delATCTGAinsTAGATTC (Ellis et al., 1998; Roa et al., 1999; German & Ellis 2002b). Mindestens 1 % der Ashkenazi-Juden sind heterozygote Träger der BLM^{Ash} (Ellis & German, 1996; Peleg et al., 2002). Die Prävalenz innerhalb dieser Populationsgruppe liegt deshalb mit etwa 1:48000 deutlich über der in anderen Populationen (1:150000; Shahrabani-Gargir et al., 1998) entsprechend einer Heterozygotenfrequenz von 1:104 (German et al., 1977a; Roa et al., 1999). Bisher wurde bei keinem Ashkenazi-Juden eine andere Mutation als BLM^{Ash} im *BLM*-Gen festgestellt (German et al., 2007b).

Die Identität der BLM^{Ash} Mutation bei Ashkenazi-Juden lässt sich darauf zurückführen, dass sie nur einmal bei einem ancestralen Individuum vor vermutlich etwa 150 Jahren in Osteuropa aufgetreten sein muss (Gründerrmutation). Diese muss sich in den nachfolgenden Generationen und nach mehrfachen einschneidenden Reduzierungen der Populationsgröße, etwa durch Pogrome in Ost- und Mitteleuropa (genetisches „Bottleneck“), anschließend innerhalb dieser relativ isolierten Population ausgebreitet haben (Gründereffekt). Diese Annahme wird dadurch unterstützt, dass die Ashkenazi-Mutation sehr ungewöhnlich ist (s. o.). Es ist kaum zu erwarten, dass eine derart komplexe Mutation mehrfach aufgetreten ist. Unbekannt ist, ob möglicherweise ein reproduktiver Vorteil bei Heterozygoten zur Ausbreitung der Ashkenazi-Mutation beigetragen hat oder auf eine zufällige genetische Drift zurückzuführen ist. Eine zufällige genetische Drift dürfte die wahrscheinlichere Annahme sein.

Bisher lassen sich aus der Art der Mutation keine Rückschlüsse auf die phänotypische Manifestation ziehen (German & Ellis, 2002a). Es ist jedoch denkbar, dass das Auftreten von malignen Tumoren von der Art der Mutation beeinflusst wird, z. B. wenn eine funktionell wichtige Domäne (wie etwa die DNA-bindende) betroffen ist. Darüber gibt es bisher keine Daten.

BLM-Protein: Das BLM-Protein ist eine DNA-Helicase. Es gehört zu Gruppe der RecQ-Helicasen (RecQ-like Helicasen). Darin sind fünf verschiedene Helicasen mit deutlicher Homologie zur RecQ-Helicase bei *E. coli* zusammengefasst: RECQL1 (auch als RecQ-like, RECQL, bezeichnet), RECQL2 (auch WRN genannt), RECQL3 (BLM), RECQL4 und RECQL5 (Ellis et al., 1995b; Risinger & Gordon, 2004).

Sie unterscheiden sich nach der Richtung und anderen Merkmalen, mit der sie doppelsträngige DNA bei Replikation, Rekombination und Reparatur in Einzelstrang-DNA entwinden. Ihr Name ist vom Prototyp der *E.coli* RecQ abgeleitet, die erstmals bei Rekombinationsstudien über das *E.coli*-Bakterium nachgewiesen wurde. Ihre funktionelle Ähnlichkeit ist an der evolutionären Konservierung bestimmter Aminosäure-Sequenzen erkennbar (Ellis & German, 1996). Abbildung 11 zeigt eine bei vier verschiedenen Helicasen identische Sequenz von sechs Aminosäuren (in rot).

RecQ:	...IVV ATVAFGMGIN KPN...	<i>E.coli</i>
BLM:	...VIC ATIAFGMGID KPD...	Bloom-Syndrom
WRN (RECQL2):	...CVI ATIAFGMGIN KAD...	Werner Syndrom
SGS1:	...VIC ATVAFGMGID KPD...	<i>Culex quinquefasciatus</i> (Mosquitoart)

Abb. 11 – Aminosäuremotiv V der Helicasen RecQ, BLM, WRN und SGS1. Gleiche Sequenzen sind farbig markiert (Darstellung nach Figure 4 in Ellis & German, 1996).

Die BLM-Helicase ist intranukleär lokalisiert (Neff et al., 1999). Sie hat sieben verschiedene funktionelle Domänen und ein Molekulargewicht von 159 kDa, (Abb. 10; Sanz et al., 2000).

Das BLM-Protein entwindet den DNA-Doppelstrang in 3'-5'-Richtung (Neff et al., 1999; Risinger & Gordon, 2004). Es lässt sich nach Markierung mit Anti-BLM-Antikörpern immunfluoreszenzmikroskopisch vermehrt in der S- und G₂-Phase, sowie nach Behandlung der Zellen mit DNA-schädigenden Substanzen (z. B. 5-Fluoruracil) nachweisen. Hingegen scheint die Aktivität der Helicase in der G₁-Phase reduziert zu sein (Enomoto, 2001).

Neben dem Bloom-Syndrom sind Mutationen auch in zwei für andere Helicasen codierenden Genen des Menschen die Ursache von Krankheiten: Rothmund-Thomson-Syndrom (OMIM 268400) infolge Mutationen im *RECQL4*-Gen sowie Werner Syndrom (OMIM 277700) infolge Mutationen im *RECQL2* (*WRN*)-Gen. Auch bei diesen Erkrankungen treten häufig maligne Tumoren auf, jedoch mit anderer Verteilung der Tumortypen als beim Bloom-Syndrom. Eine Dysfunktion dieser Helicasen scheint also ebenfalls eine Tumorentstehung zu fördern (Risinger & Gordon, 2004).

Zellulärer Phänotyp: Zellen von Individuen mit Bloom-Syndrom manifestieren eine Reihe von Besonderheiten, die als „zellulärer Phänotyp“ zusammengefasst werden können. Dazu zählt die oben erwähnte 10-fach erhöhte Schwesterchromatidaustauschrate, SCE (Chaganti et al., 1974; Ellis

et al., 1996). Die Ursache der SCE ist ungeklärt. German (1993) interpretiert die erhöhte SCE-Rate als Zeichen für einen zellulären Kompensationsmechanismus. Vor der Beschreibung der erhöhten SCE-Rate bei Bloom-Syndrom (Chaganti et al., 1974) waren die 1964 zuerst von German beschriebenen Abweichungen der normalen Chromosomenstruktur in der Metaphase von Zellkulturen von Patienten mit Bloom-Syndrom bekannt (German, 1964). Diese bestehen aus auch bei allen unserer Patienten beobachteten Brüchen eines Chromatids (Chromatidenbruch), beider Chromatiden (Isochromatidenbruch), azentrischen Chromosomen-Fragmenten, dizentrischen Chromosomen. Diese Veränderungen treten nach Angaben in der Literatur in durchschnittlich 5-15 % der Metaphasen auf (German, 1969, 1972). In 23-28 % der Metaphasen unserer Patienten waren chromosomale Strukturaberrationen nachweisbar (vgl. *Ergebnisse*, Abschnitt 3.5.2). Beim Vergleich unserer deutlich höheren Werte mit den o. g. Angaben der Literatur muss beachtet werden, dass von einigen Autoren teilweise nicht alle Aberrationen gezählt wurden, z. B. keine Chromosomen-Fragmente. Die Häufigkeit der Quadriradialfiguren unserer Patienten mit etwa 1 % der Metaphasen entspricht den Ergebnissen der Literatur von 1-2 % der Metaphasen (German, 1969).

In vitro-Untersuchungen der Radiosensitivität von Lymphozyten- und Fibroblastenkulturen bei Bloom-Syndrom ergeben widersprüchliche Ergebnisse. Aurias et al. (1985) und Kuhn (1980) wiesen eine erhöhte Radiosensitivität in Lymphozytenkulturen während der S-, G₁- und G₂-Phase im Vergleich zu normalen Zellen nach. Vergleichbare Ergebnisse fanden sich in Fibroblastenkulturen von Bloom-Syndrom (Hall et al., 1985). Dagegen konnte Evans (1978) keinen signifikanten Unterschied der Radiosensitivität von Bloom-Syndrom-Lymphozyten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe feststellen. Lonn et al. (1990) zeigten *in vitro*, dass 5-Fluoruracil (5-FU) bei Bloom-Zellen eine deutlich mehr DNA-Fragmente als in normalen Zellen induziert.

Fibroblastenkulturen von Individuen mit Bloom-Syndrom wachsen deutlich langsamer als bei normalen Kontrollen. Sie sind durch Epidermalen Wachstumsfaktor (EGF) bei Lymphozytenkulturen deutlich vermindert stimulierbar (Lechter et al., 1983).

Spontan auftretende Strukturveränderungen in Metaphasechromosomen in der Zellkultur treten auch bei einigen anderen Erkrankungen mit Zeichen genomischer Instabilität auf, wie Fanconi-Anämie, Ataxia-teleangiectatica und Werner-Syndrom. Jedoch unterscheiden diese sich vom Bloom-Syndrom. Beim Bloom-Syndrom betrifft ein Austausch zwischen Chromosomen homologe Chromosomenpaare, während bei der Fanconi-Anämie ein Austausch zwischen nicht-homologen Chromosomen stattfindet (Schroeder & German, 1974; Bartram et al., 1976). Bei Ataxia-teleangiectatica handelt es sich um nicht-zufällige Translokationen und Inversionen mit Bruchpunkten in 7p12, 7q35, 14q11, 14q31 und einigen anderen (Gatti, 2002). Beim Werner-

Syndrom kann in Fibroblastenzellkulturen klonales Wachstum von Zellen mit anscheinend balanzierten Translokationen in Metaphase beobachtet werden (Hoehn et al., 1975).

Tiermodelle: Durch gezielte Inaktivierung eines oder beider Allele des Bloom-Gens bei der Maus ($blm^{+/+}$; $blm^{-/-}$) *in vitro* (*blm*-Knock-out-Mausmodell) können die Folgen des Verlusts der Funktion dieses wichtigen Genes beim Menschen mit der Maus, *Mus musculus*, verglichen werden (Smithies, 1993). Bei Mäuseembryonen mit homozygoten Mutationen in $blm^{-/-}$ verläuft die Erkrankung im Gegensatz zum Menschen präpartal letal. Die $blm^{-/-}$ -Mäuseembryonen zeigen - ähnlich wie beim Menschen - proportionalen Kleinwuchs. Sie sind etwa 50 % kleiner als Embryonen gesunder Tiere und versterben im Embryonenstadium E13.5 nach durchschnittlich 13,5 Tagen. Normale ($blm^{+/+}$) und heterozygote ($blm^{+/-}$) Mäuse wachsen normal (Chester et al., 1998).

Aus der Beobachtung, dass eine homozygote Mutation im *blm*-Gen der Maus im Gegensatz zum Menschen präpartal letal verläuft, lässt sich ableiten, dass beim Menschen vermutlich Kompensationsmechanismen existieren, die die Funktion der BLM-Helicase teilweise kompensieren können. In einem *Blm*-Mausmodell haben Chester et al. (2006) die genomische Instabilität und die Entwicklung maligner Neoplasien bei Bloom-Syndrom Mammatumorzelllinien aus *blm*-Knock-out-Mäusen untersucht. Die $Blm^{-/-}$ -Zellen wiesen deutliche Anzeichen chromosomaler Instabilität auf (erhöhte SCE-Rate und vermehrte chromosomale Strukturaberrationen). Zwei Drittel der Zellen waren aneuploid. Aneuploidie (jede Abweichung von der normalen Anzahl von Chromosomen) ist ein typisches Merkmal maligner Zellen. Deshalb vermuten Chester et al. (2006) einen direkten Zusammenhang zwischen der *blm*-Mutation und der beobachteten chromosomalen Instabilität und Auftreten maligner Zellen.

Cancerogenese

Das bemerkenswerteste Merkmal bei Bloom-Syndrom ist das gehäufte Auftreten von bösartigen Tumoren verschiedener Typen (German, 1969; German, 1997; Baris et al., 2005; Berwick et al., 2007). Bei keiner anderen Erkrankung des Menschen treten maligne Tumoren so häufig auf wie bei Bloom-Syndrom. Zwar entspricht ihre Häufigkeit mit etwa 1 auf 4-5 Individuen mit Bloom-Syndrom der Gesamtbevölkerung, ebenso ihre Verteilung. Jedoch treten die Tumoren deutlich früher auf als es dem durchschnittlichen Erkrankungsalter in der Bevölkerung. German bezeichnet dies als „Linksverschiebung“ in Bezug auf das Alter bei Diagnose (German, 1997; German & Ellis 2002a).

Das durchschnittliche Alter bei Patienten mit Bloom-Syndrom zum Zeitpunkt der Diagnose einer malignen Erkrankung liegt bei 25,9 Jahren (Spanne: 2 – 48). Bei den in dieser Arbeit

beschriebenen Patienten beträgt das durchschnittliche Alter bei der ersten Erkennung einer malignen Erkrankung 16,6 Jahre (Spanne von 4 – 26, SD: 8,08 Jahre). Am häufigsten sind Adenocarcinome insbesondere des Gastrointestinaltrakts (52 %), aber auch zahlreiche andere, teilweise ungewöhnliche Lokalisationen sowie Lymphome verschiedener Typen (20 %) und verschiedene, schwer klassifizierbare akute Leukämien (18 %). Seltene Tumorarten (wie Wilms-Tumor) bilden etwa 4 % Anteil der Malignome (German, 1997; German & Sanz, 2006). Das Risiko, an einer Neoplasie zu erkranken, steigt mit dem Alter. Bei Kindern treten am häufigsten Leukämien und Lymphome, bei Erwachsenen dagegen meistens Carcinome auf (German et al., 2009).

Das erhöhte Tumorrisiko bei Bloom-Syndrom offenbart sich durch das Auftreten von mehr als einem primären Tumor bei etwa 10 % der Patienten. Bei einem Patienten traten nicht weniger als fünf primäre Tumore auf (German, 1997). Von den 5 der 16 hier beschriebenen Patienten mit einem bösartigen Tumor erkrankte einer an zwei Malignomen (Patient 11).

Die *Bloom's Syndrome Registry* dokumentiert für die Zeit von 1954 – 2005 bei 238 Patienten insgesamt 159 maligne Neoplasien verschiedener anatomischer Lokalisation (Tabelle 10).

Non-Hogkin- und Hodgkin-Lymphome können in Tabelle 10 nicht zuverlässig unterschieden werden. Die erstaunlich hohe Anzahl an Hauttumoren steht im Widerspruch zu bisherigen Angaben, denn German (1997) beschreibt nur acht Hautcarcinome unter 100 Carcinomen (German, 1997). Trotz der teilweise unvollständigen Angaben fasst Tabelle 10 die derzeit verfügbaren Daten des Registers zusammen und wurde daher übernommen.

Die Frage, ob *BLM*-Heterozygote ein erhöhtes Tumorrisiko haben, ist bisher nicht geklärt. Gruber et al. (2002) wiesen eine erhöhte Colonicarcinomfrequenz bei *BLM*^{Ash}-heterozygoten Ashkenazi-Juden nach. Dagegen haben Cleary et al. (2003) unter 2333 Ashkenazi-Juden kein vermehrtes Neoplasierisiko heterozygoter *BLM*^{Ash}-Träger festgestellt. In drei Generationen von Heterozygoten für die Ashkenazi-Mutation (*BLM*^{Ash}) in 28 Familien konnten Baris et al. (2005) kein erhöhtes Tumorrisiko feststellen (9,2 % bei 326 Patienten gegenüber 12,5 % in einer Kontrollgruppe).

Im Vergleich zu diesen Ergebnissen bei Bloom-Syndrom ist bei Heterozygoten für Ataxia-teleangiectatica ein leicht erhöhtes Risiko für eine maligne Neoplasie nachgewiesen (Pippard, 1988; Swift et al., 1987).

Tabelle 10 – Anatomische Lokalisation von malignen Neoplasien bei 159 Patienten des *Bloom Syndrom Registers* (aus Sanz & German, 2006).

Malignomtyp/Lokalisation	Anzahl der Personen	Durchschnittliches Alter bei Diagnose in Jahren
Carcinome:		
Gastrointestinaltrakt	37	34,8 (Spanne 16 - 48)
Haut	22	31,8 (Spanne 18 - 42)
Brust	9	32,5 (Spanne: 21 – 42)
Genital- u. Harnwege	8	28,4 (Spanne: 21 – 42)
Untere Atemwege	6	33 (Spanne: 26 - 40)
Leber	1	15 (Spanne: 15 - 15)
Hämatopoietisch/Lymphoid:		
Lymphome	32	20,4 (Spanne: 4 - 45)
Akute Leukämien	29	18,1 (Spanne: 2 – 40)
Sarkome:	3	16,3 (Spanne: 4 – 30)
Weitere:		
Niere (Wilms-Tumor)	6	3,8 (Spanne: 1 – 8)
Keimstrang	2	24,0 (Spanne: 22 – 26)
Neuronal	1	3 (Spanne: 3 – 3)
Metastasen, Primarius nicht identifiziert.	3	33,7 (Spanne: 28 – 33)
Gesamt:	159 von 238 Patienten	25,9 (Spanne: 2 – 48)

Maligne Zellen sind auch bei Patienten mit Bloom-Syndrom chemosensitiv. Jedoch reagieren auch nicht-maligne Zellen dieser Patienten auf Chemotherapeutika in üblicher Dosierung ausgesprochen empfindlich (Oto et al., 1992; German, 1998; Grasemann et al., 1998). Der beobachteten Empfindlichkeit von Bloom-Zellen *in vitro* entspricht eine ebenso ausgeprägte Empfindlichkeit *in vivo*. Diese betrifft vor allem das Knochenmark. Chemotherapie in der üblichen Dosierung führt unmittelbar zu akutem Knochenmarkversagen unter Beteiligung aller darin vertretenen Zelltypen. Vereinzelt ergaben sich letale Verläufe unter chemotherapeutischer Behandlung (*Bloom's Syndrome Registry*, unveröffentlichte Daten).

Nach den bisherigen begrenzten Erfahrungen sollte die anfängliche Dosierung nur etwa ein Drittel bis die Hälfte der üblichen Dosierung betragen. Kombination mehrerer Substanzen und DNA-kreuzvernetzende Substanzen sollten vermieden werden (Grasemann et al., 1998; *Bloom's*

Syndrome Registry, unveröffentlichte Daten). Entsprechend wurde bei der chemotherapeutischen Behandlung des Patienten 4 (ossär metastasiertes Magencarcinoms) die Dosis auf 33 % und bei der Behandlung des Patienten 16 (akute myelomonozytäre Leukämie) die Dosis auf 50 % reduziert (s. Abschnitt 3.1).

Erfahrungen mit einer Strahlentherapie *in vivo* ergaben eine erhöhte Sensitivität der Patienten auf diese Behandlung (Kataoka et al., 1989; Thomas et al., 2008). Nebenwirkungen wie Hautschäden oder Ösophagusstrikturen traten bei Bestrahlung in Standarddosis deutlich früher auf.

Über den therapeutischen Nutzen einer allogenen Knochenmarktransplantation bei an Leukämie erkrankten Bloom-Syndrom-Patienten liegen bisher zu geringe Daten vor um diese Frage beurteilen zu können. Einen Vorteil der autogenen Transplantation, also die prophylaktische Knochenmarkentnahme des eigenen Knochenmarks für eine spätere Transplantation, gibt es nicht. Gegen die autogene Transplantation spricht, dass das Knochenmark eines Bloom-Syndrom Patienten als Leukämie-prädisponierend angesehen werden muss. Damit besteht auch nach Transplantation des eigenen Knochenmarks weiterhin ein deutlich erhöhtes Rezidivrisiko.

Wachstum

Bei allen Patienten mit Bloom-Syndrom besteht ausnahmslos eine ausgeprägte prä- und postnatale Wachstumsretardierung. Das durchschnittliche Geburtsgewicht beträgt nach normaler Schwangerschaftsdauer bei männlichen Neugeborenen 1906 g (Spanne: 930 - 3400 g) und bei weiblichen Neugeborenen 1810 g (Spanne: 920 – 2667 g) (German et al., 1979; Sanz & German, 2006). Postnatal verläuft das Wachstum deutlich unterhalb der 3. Perzentile. Bei allen hier beschriebenen Patienten lag Kleinwuchs vor, wie im Abschnitt *Ergebnisse* dargestellt (Abschnitt 3.2.1). Der präpubertale Wachstumsschub fehlt.

Die Ursache des Kleinwuchses ist unbekannt. Wachstumshormonwerte und andere endokrinologische Wachstumsparameter sind normal (Diaz et al., 2006). Deshalb ist eine Therapie mit Wachstumshormonen nicht Erfolg versprechend. Im Gegenteil, Brock et al. (1991) berichten über neu auftretende Malignome bei einem Bloom-Syndrom Patienten unter Wachstumshormontherapie. Gegenwärtig wird bei einem Bloom-Syndrom von einer Behandlung mit Wachstumshormonen abgeraten (Brock et al., 1991; Otten et al., 1992).

Eine denkbare Ursache für die Wachstumsretardierung könnten Störungen bei der Mitose infolge defekter DNA-Helicase-Aktivität während der S-Phase sein. In Fibroblastenzellkulturen von Individuen mit Bloom-Syndrom können in einigen Zellen in der Anaphase

Chromosomenfragmente beobachtet werden, die nicht in die Tochterzellen gelangen (E. Passarge & J. German, persönliche Mitteilung, April 2009). Möglicherweise kommt es dadurch zum Untergang der betroffenen Zellen oder Deletionen großer Chromosomenabschnitte, gefolgt von gestörter Zellproliferation (German & Ellis, 2002a).

Die beim Bloom-Syndrom häufig auftretende verminderte Nahrungsaufnahme im Säuglings- und Kindesalter ist schwer beeinflussbar. Hochkalorische Bauchsondenernährung hat bei einigen Patienten zu einer Gewichtszunahme und erhöhtem Anteil von Fettgewebe geführt, aber Kleinwuchs und Untergewicht blieben (*Bloom's Syndrome Registry*, unveröffentlichte Daten). Die Ursache der häufig beobachteten ösophagealen Regurgitation ist ungeklärt.

Einige Patienten haben insbesondere als Kleinkinder eine typische, hochfrequente Stimmlage („Mickey Mouse“-Stimme; German, 1993). Die pathophysiologische Grundlage ist unbekannt. Ein Zusammenhang mit dem verminderten Wachstum des Larynx ist denkbar. German beschreibt, dass die erhöhte Stimmlage bei Erwachsenen nur selten auftritt (keine numerischen Angaben; German, 1993). Wir bemerkten bei keinem unserer erwachsenen Patienten eine deutlich erhöhte Stimmlage. Das lässt vermuten, dass sich die erhöhte Stimmlage mit zunehmendem Alter normalisiert. Bei männlichen Patienten ist dies möglicherweise durch den zunehmenden Testosteroneinfluss in der Pubertät zu erklären. Objektive Messungen mit beispielsweise Frequenzspektrometern im Bezug auf Wachstumswerte und/oder das Alter wurden bisher nicht publiziert.

Manifestationen an der Haut

Das im Gesicht meistens schmetterlingsartig konfigurierte, sonnenlichtempfindliche teleangiektatische Erythem entsteht erstmals während des ersten oder zweiten Lebensjahres und variiert von Patient zu Patient an Intensität und Ausbreitung. Männer sind oft stärker betroffen als Frauen (Bloom, 1954b; German, 1969; German & Ellis, 2002a, 2002b). Ein Erythem kann ausnahmsweise gänzlich fehlen, sodass es ein fakultatives Zeichen der Krankheit darstellt (Ehlers et al., 1980; German & Ellis, 2002a). Bei 16 der in dieser Arbeit beschriebenen 18 Patienten bestand im Kindesalter ein Erythem; bei neun von 13 Patienten auch noch im Erwachsenenalter.

Die Pathogenese des Erythems ist unklar. Es ist weder bekannt, weshalb es sonnenempfindlich ist, noch weshalb außer dem Dorsum der Hände andere sonnenexponierte Hautareale nicht betroffen sind. Die Sonnenempfindlichkeit ist bisher bei allen Patienten mit Hautmanifestationen beobachtet worden (Sanz & German, 2006), so auch bei unseren Patienten. Eine Ausnahme ist Patient 9 ohne beobachtbare Sonnenempfindlichkeit oder Erythem.

Die Sonnenempfindlichkeit ist vermutlich der Hauptgrund, weshalb sich das Erythem in der Regel im Laufe des zweiten Lebensjahres und im Sommer entwickelt nachdem das Kind laufen gelernt hat und der Sonne ausgesetzt war. Bei einigen Patienten ist das Erythem deutlich von einer dermatitischen Komponente geprägt, sodass dies im Vordergrund der Hauptbeschwerden stehen kann. Klinisch ist das Erythem eindeutig von den verschiedenen Formen von Xeroderma pigmentosum abgrenzbar. Histologisch ist der Aufbau der Haut normal (German & Ellis, 2002b). Bemerkenswerterweise soll das Erythem bei japanischen Bloom-Syndrom Patienten aus unbekannten Gründen geringer teleangiektatisch ausgeprägt sein als bei anderen Populationen (German & Takebe, 1989).

Das teleangiektatische Erythem variiert nicht nur von Patient zu Patient, sondern auch intraindividuell über einen längeren Zeitraum. Jedoch gibt es darüber keine systematischen Beobachtungen. Mit zunehmendem Alter tendiert es zu leichter Ausprägung und kann gelegentlich fast ganz verschwinden, wenngleich meistens eine Sonnenempfindlichkeit bleibt, wie in Passarge & Löser (2007) für die hier vorgestellten Patienten erstmalig beschrieben (siehe auch Abschnitt 3.2.4). Die Ausprägung der Erythembildung kann in vielen Fällen durch Ultraviolettlicht-absorbierende Cremes und Kleiderschutz vermindert, wenn auch nicht aufgehoben werden. Einige erwachsene Patienten können nach eigenen Angaben den UV-Schutz im Vergleich zum Kindesalter deutlich reduzieren.

Bemerkenswert sind die bei den meisten Patienten beobachteten lokalen Hautareale mit Hyper- oder Hypopigmentation von durchschnittlich etwa 1 bis 8 cm Ausdehnung. Diese treten am gesamten Körper auf, vor allem am Rumpf. Sie sind meistens unregelmäßig begrenzt. Sie sind nicht von Anfang an unveränderlich vorhanden, sondern können sich noch im Laufe des Lebens neu bilden, wie auch bei unserem Patienten 2 (Abb. 6.7) beobachtet. Sie sind nicht sonnenempfindlich. Ihre Ursache ist nicht bekannt. Klinisch haben sie keine Bedeutung. German (1998) vermutet, dass sie die Folge einer somatischen Rekombination unter Beteiligung von Genloci mit einem Einfluss auf die Hautpigmentierung sein könnten. Dies wäre eine den Twin-Spots infolge somatischer Rekombination bei *Drosophila melanogaster* ähnliche Situation (Stern, 1935; Sturtevant & Beadle, 1962).

Variable Immundefizienz

Die meisten Patienten mit Bloom-Syndrom manifestieren eine deutlich erhöhte Infektanfälligkeit, wie bei 11 der 18 hier beschriebenen Patienten (Pat. 1, 4, 5, 7 - 9, 10, 13 - 17). Dies äußert sich in erster Linie in rezidivierenden Infekten der oberen Luftwege mit Bronchitis, gelegentlich begleitet

von Pneumonie, häufigen Erkältungen sowie Infekten des Magen-Darm-Traktes (German & Ellis, 1998). Bei etwa 20 % der Patienten mit Bloom-Syndrom tritt im Laufe des Kindesalters mindestens einmal eine lebensbedrohliche Infektion der Atemwege auf. Daraus kann eine chronische Lungenerkrankung mit Atelektasen gefolgt von Bronchiektasen resultieren (Zenker et al., 1999). Zwei unserer Patienten verstarben an den Folgen einer Lungenerkrankung (Patienten 13 und 15). Infektionen bilden nach den Tumoren die zweithäufigste Todesursache beim Bloom-Syndrom (German & Ellis, 2002a). Für einen Teil der pulmonalen Manifestation dürfte die vor allem im Säuglings- und frühen Kindesalter auftretende ösophageale Regurgitation verantwortlich sein.

Die Infektanfälligkeit manifestiert sich bei den meisten Patienten nach Abklingen der natürlichen intrauterin erworbenen Antikörper mütterlicher Herkunft im Laufe der zweiten Hälfte des ersten Lebensjahres. Betroffen ist in erster Linie die humorale Immunität durch reduzierte, aber nicht aufgehobene Bildung der Immunglobuline. Alle Typen von Immunglobulinen sind in der Regel betroffen. Die verminderten Spiegel von IgG, IgM, IgA und IgE variieren von Patient zu Patient und intraindividuell über Zeit (Kondo et al., 1992; Sack et al., 1998; German & Ellis, 2002a; Diaz et al., 2006). Dies wurde auch bei den hier beschriebenen Patienten beobachtet (Abschnitt 3.5.4). Intravenöse Gabe von Immunglobulin kann die Manifestation von Infekten maßgeblich vermindern oder ganz verhindern (German & Ellis, 2002a), wie bei Patientin 17.

Nicht immer ist eine Immundefizienz manifest, wie bei fünf unserer Patienten (Patienten 2, 3, 6, 11, 12), bei denen weder als Kinder noch als Erwachsene Zeichen eines Immundefektes auftraten. Da bei diesen Patienten die Immunglobulinspiegel nicht bestimmt wurden, lässt sich eine subklinische Verminderung nicht ausschließen. Hervorzuheben ist, dass zwei unserer Patienten (Patient 4 und 10) die Infektionshäufigkeit mit zunehmendem Alter deutlich abnahm. Einige Patienten mit Bloom-Syndrom erkranken trotz unauffälliger Immunglobulinwerte häufiger an Infektionen. Es ist daher anzunehmen, dass eine generalisierte, das gesamte Immunsystem betreffende, zelluläre Reifestörung in verschiedenen Komponenten des Immunsystems vorliegen kann.

Als Ursache für die variablen Immundefekte wird eine unspezifische Dysfunktion der B-Zellen angenommen, die zu einer reduzierten Synthese von Immunglobulinen (vorwiegend IgM) führt (Kondo et al., 1992). Ein Defekt der T-Zellen ließ sich *in vivo* bisher nicht nachweisen. Jedoch ist *in vitro* in T-Lymphozytenkulturen nach Ausschaltung des *BLM*-Gens eine reduzierte Synthese von T-Lymphozyten mit verminderter CD4 (+)- und CD8 (+)-Immunantwort nachgewiesen (Babbe et al., 2007).

Diabetes mellitus

In den letzten Jahren ist bei erwachsenen Individuen mit Bloom-Syndrom ein Diabetes mellitus beobachtet worden, wie in dieser Arbeit bei Patient 1 (entsprechend einem von 12 überlebenden, hier beschriebenen erwachsenen Patienten). Bei den im *Bloom's Syndrome Registry* erfassten Patienten ist bei 42 von 266 (15,8 %) ein Diabetes mellitus aufgetreten (Sanz & German, 2006; German et al., 2009). Sowohl ein Insulin-pflichtiger Diabetes Typ I als auch Diabetes Typ II werden beobachtet. Dies ist eine neue, bisher nicht bekannte späte Manifestation des Bloom-Syndroms. Als Ursache kommt eine allgemeine zelluläre Beeinträchtigung der Funktion der β -Zellen im Pankreas infolge des fehlenden oder inaktivierten BLM-Proteins in Betracht. Das durchschnittliche Alter bei der Diagnose des Diabetes mellitus liegt gegenwärtig bei 23 Jahren (Spanne: 4 - 40 Jahre). Bei 11 der 42 Patienten ist der Diabetes mellitus insulinpflichtig (u. a. Patientin 1 dieser Arbeit). Bei zwei Patienten ist als Komplikation eine diabetische Retinopathie aufgetreten (Sanz & German, 2006; German et al., 2009). Weitere Daten zum Diabetes mellitus beim Bloom-Syndrom stehen noch aus.

Intellektuelle und soziale Entwicklung

Alle in dieser Arbeit beschriebenen Patienten durchliefen eine normale intellektuelle und soziale Entwicklung, wie es beim Bloom-Syndrom zu erwarten ist (German, 1993; German & Ellis, 2002a, 2002b). Eine retardierte psychomotorische Entwicklung tritt bei dieser Erkrankung nicht auf. Im Gegenteil, bei einigen Patienten kann man Anzeichen einer frühen Entwicklung der motorischen Kontrolle beobachten (*Bloom's Syndrome Registry*, unveröffentlichte Befunde). Jedoch treten mit zunehmendem Alter bei jungen Erwachsenen mit Bloom-Syndrom eingeschränkte Gedächtnisleistungen mit Vergesslichkeit, einer verminderten Aufmerksamkeitsspanne und einer Neigung zu motorischer und mentaler Unruhe auf. Kinder können typischerweise einer 45-minütigen Schulstunde nicht konzentriert und aufmerksam folgen (German & Ellis, 2002a). Dies führt zu Konflikten in der Schule und erschwert zusätzlich die durch den Kleinwuchs und gegebenenfalls vorliegenden Hautmanifestationen beeinträchtigte Integration in den Klassenverband. Bei sechs der in dieser Arbeit beschriebenen 18 Patienten besteht ein deutlich ausgeprägtes Aufmerksamkeitsdefizit (Patienten 2, 4, 5, 10, 16 und 17). Durch ausgewogene und vollständige Information der Lehrkräfte, der Familie und der Kinder und Jugendlichen selbst könnten Isolierung und Missverständnissen entgegengewirkt werden.

Die genannten Probleme dürften als Teilmanifestation des Bloom-Syndroms anzusehen sein. Ihre Ursachen sind unbekannt. Es liegt nahe, eine allgemeine neuronale Funktionseinschränkung durch

die fehlende Funktion des BLM-Proteins zu vermuten. Die soziale Eingliederung in Familie und Umfeld ist bei der Mehrzahl der Patienten normal. Durch den Kleinwuchs und die Hautmanifestation werden gelegentlich abfällige Reaktionen ausgelöst, wie wir bei unseren Patienten 1, 4, 13 und 16 erfahren haben. Durch Aufklärung über die Erkrankung könnte dies sicherlich vermindert werden. Möglicherweise sollte eine begleitende psychologische Betreuung erfolgen.

Betreuung

Da eine kausale Therapie des Bloom-Syndroms nicht möglich ist, müssen sich alle ärztlichen Maßnahmen auf symptomatische Unterstützung beschränken. Infektionen sollten frühzeitig erkannt und der gelegentlich rasche Verlauf beachtet werden, ggf. durch ergänzenden Einsatz von Antibiotika. Bei nachgewiesener Hypogammaglobulinämie kann eine Immunglobulin-Substitution die Infektanfälligkeit vermindern. Ultraviolettlicht absorbierende Cremes und mechanischer Lichtschutz sind fast immer sinnvoll. Verminderte Nahrungsaufnahme und ösophagealer Regurgitation können die ohnehin bestehende Dystrophie so dramatisch verschlimmern, dass eine intragastrale Sonde gelegt werden muss.

Inwieweit sind Vorsorgeuntersuchungen zur Früherkennung eines Malignoms bei Bloom-Syndrom Patienten sinnvoll? Aufgrund des breiten Spektrums verschiedener Malignome ist ein präventives Screening der Patienten kaum möglich (German, 1998). German & Passarge empfehlen daher ein aufmerksames Beobachten der Patienten im Kindesalter durch Eltern und Pädiater (persönliche Mitteilung, 2008). Eine vollständige Aufklärung der Eltern und der behandelnden Ärzte über die Krankheit ist ratsam. Bei erwachsenen Patienten sind wegen des erhöhten Risikos für colorektale Carcinome regelmäßige coloskopische Untersuchungen (etwa alle 6-12 Monate) sinnvoll.

Die in dieser Arbeit beschriebene sehr seltene genetisch bedingte Erkrankung kann aufgrund ihrer klinischen und pathophysiologischen Besonderheiten als Modell zum Verständnis anderer, häufigerer Erkrankungen gelten. Dies gilt insbesondere für die molekularen und zellulären Grundlagen der Cancerogenese. Die Ursachen des Diabetes mellitus bei einem Teil der Patienten mit Bloom-Syndrom sind noch ungeklärt. Die hier dargestellten Ergebnisse zeigen, dass auch bei den schon länger bekannten Manifestationen, wie dem sonnenempfindlichen Gesichtserythrem oder den Immundefekten, sowie Ansätzen zu einer kausalen Therapie offene Fragen bleiben.

5 ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit werden die Ergebnisse einer Nachuntersuchung von 18 Patienten mit Bloom-Syndrom vorgestellt. Dies sind fast alle bisher in Deutschland dokumentierten Fälle. In dem in New York geführten *Bloom's Syndrome Registry* (BSR; G. German, M. Sanz, E. Passarge) sind derzeit 266 Patienten dokumentiert. Bloom-Syndrom ist eine seltene, autosomal rezessiv erbliche Erkrankung mit klinischen und zellulären Manifestationen genomischer Instabilität, die ein über diese Erkrankung hinausgehendes Interesse beanspruchen. Bloom-Syndrom resultiert aus homozygoten Mutationen im *BLM*-Gen auf Chromosom 15q26.1, das für eine DNA-Helicase codiert (OMIM 210900). Das Spektrum der bisher beobachteten Mutationstypen bei 12 in New York untersuchten Patienten entspricht dem im BSR: Substitutionen 9 (BSR: 38), Insertionen 2 (BSR: 9), Deletion 1 (BSR: 17). Die in dieser Arbeit vorgestellten Patienten sind 6 - 36 Jahre alt, mit einem Durchschnittsalter von 20 Jahren (BSR: 21,3 Jahre). Von den 18 Patienten leben gegenwärtig noch zehn, zwei Patienten verstarben während Erstellung dieser Arbeit. Von den 1971 - 1993 verstorbenen sechs Patienten standen umfangreiche Daten für die Analyse zur Verfügung. Die hier beschriebenen 18 Patienten wiesen die typischen Merkmale des Bloom-Syndroms auf: (1) ausgeprägte prä- und postnatale Wachstumsretardierung (18/18) mit einem niedrigem Geburtsgewicht bei normaler Schwangerschaftsdauer (Durchschnitt: 1922 g) und Größenwachstum unterhalb der 3. Perzentile (18/18), (2) schmales Gesicht mit Dolichocephalie (18/18), (3) charakteristisches, sonnenlichtempfindliches teleangiektatisches Erythem im Gesicht (17/18), (4) Fütterungsprobleme mit neonataler und frühkindlicher Nahrungsverweigerung begleitet von ösophagealer Regurgitation (11/18), (5) Infektanfälligkeit vor allem des Respirationstraktes (13/18) mit variabler Hypogammaglobulinämie (9/18) und Aufmerksamkeitsdefizit mit Neigung zu motorischer und mentaler Unruhe (5/18). In den letzten 3-4 Jahren wird bei erwachsenen Patienten das Auftreten eines Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 beobachtet (1/18; BSR: 42/266). Eine zentrale Manifestation des Bloom-Syndroms ist ein drastisch erhöhtes Risiko für das Auftreten maligner Tumoren (6/18; BSR: 122/266). Die Verteilung der Tumorarten entspricht der in der Bevölkerung: verschiedene Leukämien und Lymphome im Kindes- und Jugendalter (bei 3/18; BSR: 66/266), solide Tumoren, vor allem Adenocarcinome des Gastrointestinaltrakts (bei 2/18; BSR: 92/266), aber auch anderer Lokalisationen. Die Ursachen für das erhöhte Tumorrisiko dürfte in der durch die DNA-Helicasedefizienz ausgelöste genomische Instabilität zu suchen sein. Somatischer Rekombination und somatische Mutationen sind eine direkte Folge. Dies ist Grundlage eines die Diagnose beweisenden cytogenetischen Tests, eine etwa um das 10-fache erhöhte Rate von Austauschen zwischen zwei Schwesterchromatiden, sowie andere Strukturaberrationen in Metaphasechromosomen, wie bei allen hier beschriebenen 18 Patienten beobachtet.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Amor-Guéret, M., Dubois-d'Enghien, C., Laugé, A., Onclercq-Delic, R., Barakat, A., Chadli, E., Bousfiha, A.A., Benjelloun, M., Flori, E., Doray, B., Laugel, V., Lourenço, M.T., Gonçalves, R., Sousa, S., Couturier, J., Stoppa-Lyonnet, D. (2008): Three new BLM gene mutations associated with Bloom syndrome. *Genet. Test.* 12, 257-261.
2. Auerbach, A.D., Buchwald, M., Koenje, H (2002): Fanconi anemia. *In*: Scriver, C.R., Beaudet, A.L., Sly, W.S., Valle, D. (Eds.): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*; S. 289-306. New York: McGraw-Hill.
3. Aurias, A., Antoine, J.L., Assathiany, R., Odievre, M., Dutrillaux, B. (1985): Radiation sensitivity of Bloom's syndrome lymphocytes during S and G2 phases. *Cancer Genet. Cytogenet.* 16, 131-136.
4. Babbe, H., Chester, N., Leder, P., Reizis, B. (2007): The Bloom's syndrome helicase is critical for development and function of the alphabeta T-cell lineage. *Mol. Cell. Biol.* 27, 1947-1959.
5. Baris, H.N., Kedar, I., Halpern, G.J., Shohat, T., Magal, N., Ludman, M.D., Shohat, M. (2005): Prevalence of breast and colorectal cancer in Ashkenazi Jewish carriers of Fanconi anemia and Bloom syndrome. *Isr. Med. Assoc. J.* 9, 847-850.
6. Bartram, C.R., Koske-Westphal, T., Passarge, E. (1976): Chromatid exchanges in ataxia teleangiectasia, Bloom syndrome, Werner syndrome, and xeroderma pigmentosum. *Ann. Hum. Genet.* 40, 79-86.
7. Bartram, C.R., Rüdiger H.W., Schmidt-Preuss, U., Passarge, E. (1981): Functional deficiency of fibroblasts heterozygous for Bloom syndrome as specific manifestation of the primary defect. *Am. J. Hum. Genet.* 33, 928-934.
8. Berwick, M., Satagopan, J.M., Ben-Porat, L., Carlson, A., Mah, K., Henry, R., Diotti, R., Milton, K., Pujara, K., Landers, T., Dev Batish, S., Morales, J., Schindler, D., Hanenberg, H., Hromas, R., Levran, O., Auerbach, A.D. (2007): Genetic heterogeneity among Fanconi anemia heterozygotes and risk of cancer. *Cancer Res.* 67, 9591-9596.

9. Bloom, D. (1954a): Discussion of a presentation on primordial dwarfism: Discoid lupus erythematoses. Arch. Dis. Dermatol. 69, 512.
10. Bloom, D. (1954b): Congenital telangiectatic erythema resembling lupus erythematoses in dwarfs. Probably a syndrome entity.
Am. J. Dis. Childr. 88, 754-758.
11. Bloom, D. (1966): The syndrome of congenital telangiectatic erythema and stunted growth.
J. Pediatr. 68, 103-113.
12. Bootsma, D. (2001): The "Dutch DNA Repair Group", in retrospect.
Mutat. Res. 485, 37-41.
13. Brock, P.R., de Zegher, F., Casteels-Van Daele, M. et al. (1991):
Malignant disease in Bloom's syndrome children treated with growth hormone.
Lancet 337, 1345-1346.
14. Bundak, R., Furman, A., Gunoz, H., Darendeliler, F., Bas, F., Neyzi, O. (2006): Body mass index references for Turkish children. Acta Paediatr. 95, 194-198.
15. Chaganti, R.S., Schonberg, S., German, J. (1974): A manyfold increase in sister chromatid exchanges in Bloom's syndrome lymphocytes. Proc. Natl. Acad. Sci. 71, 4508-4512.
16. Chester, N., Kuo, F., Kozak, C., O'Hara, C.D., Leder, P. (1998):
Stage-specific apoptosis, developmental delay and embryonic lethality in mice homozygous for targeted disruption in the murine Bloom's syndrome gene. Genes. Dev. 12, 3382-3393.
17. Chester, N., Babbe, H., Pinkas, J., Manning, C., Leder, P. (2006): Mutation of the murine Bloom's syndrome gene produces global genome destabilization. Mol. Cell. Biol. 26, 6713-6726.
18. Chisholm, C.A., Bray, M.J., Karns, L.B. (2001): Successful pregnancy in a woman with Bloom syndrome. Am. J. Med. Genet. 102, 136-138.

19. Cleary, S.P., Zhang, W., Di Nicola, N., Aronson, M., Aube, J., Steinman, A., Haddad, R., Redston, M., Gallinger, S., Narod, S.A., Gryfe, R. (2003): Heterozygosity for the BLM(Ash) mutation and cancer risk. *Cancer. Res.* 63, 1769-1771.
20. Diaz, A., Vogiatzi, M.G., Sanz, M.M., German, J. (2006): Evaluation of short stature, carbohydrate metabolism and other endocrinopathies in Bloom's syndrome. *Horm. Res.* 66, 111-117.
21. Dunnen, J.T., Antonarakis, S.E. (2000): Mutation nomenclature extensions and suggestions to describe complex mutations. *Hum. Mutat.* 15, 7-12.
22. Ehlers, G., Thomas, P., Farshchi, B. (1980) :
Bloom Syndrom. *Z. Hautkr.* 55, 1475 – 1479.
23. Ellis, N.A., German, J. (1996): Molecular genetics of Bloom's syndrome.
Hum. Mol. Genet. 5, 1457-1463.
24. Ellis, N.A., Roe, A.M., Otterund, B. (1992): Homozygosity mapping of the Bloom's syndrome locus. *Am. J. Hum. Genet.* 21, 196-222.
25. Ellis, N.A., Lennon, D.J., Proytcheva, M., Alhadeff, B., Henderson, E.E., German, J. (1995a): Somatic intragenic recombination within the mutated locus BLM can correct the high sister-chromatid exchange phenotype of Bloom syndrome cells.
Am. J. Hum. Genet. 57, 1019-1027.
26. Ellis, N.A., Groden, J., Ye, T.Z., Straughen, J., Lennon, D.J., Ciocchi, S., Proytcheva, M., German, J. (1995b): The Bloom's syndrome gene product is homologous to RecQ Helicases. *Cell.* 83, 655-666.
27. Ellis, N.A., Ciocchi, S., Proytcheva, M., Lennon, D., Groden, J., German, J. (1998): The Ashkenazic Jewish Bloom syndrome mutation blmAsh is present in non-Jewish Americans of Spanish ancestry. *Am. J. Hum. Genet.* 63, 1685-1693.
28. Enomoto, T. (2001): Functions of RecQ family Helicases: possible involvement of Bloom's and Werner's syndrome gene products in guarding genome integrity during DNA replication. *J. Biochem.* 129, 501-507.

29. Evans, H.J. (1978): Chromosome aberrations and un-scheduled DNA synthesis in X- and UV-irradiated lymphocytes from a boy with Bloom's syndrome and a man with xeroderma pigmentosum. *Cytogenet. Cell. Genet.* 20, 124 – 140.
30. Gatti, R.A. (2002): Ataxia-Telangiectasia. *In*: Vogelstein, B., Kinzler, K.W. (Eds.): *The Genetic Basis of Human Cancer*, 2 Ed.; S. 239-266. New York: McGraw-Hill.
31. German, J. (1964): Cytological evidence for crossing-over in vitro in human lymphoid cells. *Science* 144, 298-301.
32. German, J. (1969): Bloom's syndrome. I. Genetical and clinical observations in the first twenty-seven patients. *Am. J. Hum. Genet.* 21, 196-227.
33. German, J. (1972): Genes which increase chromosomal instability in somatic cells and predispose to cancer. *Progr. Med. Genet.* 8, 61-101.
34. German, J. (1993): Bloom syndrome: a mendelian prototype of somatic mutational disease. *Medicine (Baltimore)* 72, 393-406.
35. German, J. (1997): Bloom's syndrome. XX. The first 100 cancers. *Cancer Genet. Cytogenet.* 93, 100-106.
36. German, J. (1998): The instance of acute myelogenous leukemia in Bloom's syndrome registry. *In*: Gale, R.P. (Eds.): *Acute Myelogenous Leukemia: Progress and Controversies*; S. 35 – 49. New York: Wiley-Liss.
37. German, J., Passarge, E. (1989): Bloom's syndrome XII. Progress report for 1987. *Clin. Genet.* 35, 57-69.
38. German, J., Takebe, H. (1989): Bloom's syndrome XIV. The disorder in Japan. *Clin. Genet.* 35, 93-110.
39. German, J., Ellis, N.A. (2002a): Bloom Syndrome. *In*: Vogelstein, B., Kinzler, K.W. (Eds.): *The Genetic Basis of Human Cancer*; S. 267-287. New York: McGraw-Hill.

40. German, J., Ellis, N.A. (2002b): Bloom Syndrome. In: Scriver, C.R., Beaudet, A.L., Sly, W.S., Valle, D. (Eds.): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease; S. 733-752. New York: McGraw-Hill.
41. German, J., Archibald, R., Bloom, D. (1965): Chromosomal breakage in a rare and probably genetically determined syndrome of man. *Science* 148, 506-507.
42. German, J., Bloom, D., Passarge, E. (1977a): Bloom's syndrome. V. Surveillance for cancer in affected families. *Clin. Genet.* 12, 162-168.
43. German, J., Bloom, J., Passarge, E., Fried, K., Goodman, R.M., Katzenellenbogen, I., Laron, Z., Legum, C., Levin, S., Wahrman, J. (1977b): Bloom's syndrome. VI. The disorder in Israel and an estimation of the gene frequency in the Ashkenazim. *Am. J. Hum. Genet.* 29, 553-562.
44. German, J., Bloom, D., Passarge, E. (1979): Bloom's syndrome. VII. Progress report for 1978. *Clin. Genet.* 15, 361-367.
45. German, J., Bloom, D., Passarge, E. (1984): Bloom's syndrome XI. Progress report for 1983. *Clin. Genet.* 25, 166-174.
46. German, J., Roe, A.M., Leppert, M.F., Ellis, N.A. (1994): Bloom syndrome: an analysis of consanguineous families assigns the locus mutated to chromosome band 15q26.1. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 91, 6669-6673.
47. German, J., Sanz, M., Ellis, N.A. (2007a): Bloom's syndrome. XXII. Numerous founder mutations bear witness to the persistence of mutant alleles in different human populations. In: Mayo, O., Leach, C. (Eds.): Fifty years of human genetics: a Festschrift and Liber Amicorum to celebrate the life and work of George Robert Fraser. S. 409-426. Adelaide: Warfield Press.
48. German, J., Sanz, M.M., Ciocchi, S., Ye, T.Z., Ellis, N.A. (2007b): Syndrome-causing mutations of the BLM gene in persons in the Bloom's Syndrome Registry. *Hum. Mutat.* 28, 743-753.

49. German, J., Sanz, M. M., Passarge, E. (2009): Bloom's Syndrome Registry New York.
<http://www.med.cornell.edu/bsr>
50. Grasemann, H., Kremens, B., Passarge, E. (1998): Experience treating a patient with Bloom syndrome and acute myelogenous leukemia. *Med. Pediatr. Oncol.* 30, 309-310.
51. Groden, J., Nakamura, Y., German, J. (1990): Molecular evidence that homologous recombination occurs in proliferating human somatic cell. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 87, 4315-4319.
52. Gruber, S.B., Ellis, N.A., Scott, K.K., Almog, R., Kolachana, P., Bonner, J.D., Kirchhoff, T., Tomsho, L.P., Nafa, K., Pierce, H., Low, M., Satagopan, J., Rennert, H., Huang, H., Greenson, J.K., Groden, J., Rapaport, B., Shia, J., Johnson, S., Gregersen, P.K., Harris, C.C., Boyd, J., Rennert, G., Offit, K. (2002): BLM heterozygosity and the risk of colorectal cancer. *Science*. 297, 2013.
53. Hall, E.J., Marchese, M.J., Astor, M.B., Morse, T. (1985): Response of cells of human origin, normal and malignant, to acute and low dose rate irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 12, 655-659.
54. Hoehn, H., Bryant, E. M., Au, K., Norwood, T. H., Boman, H., Martin, G. M. (1975): Variegated translocation mosaicism in human skin fibroblast cultures. *Cytogenet. Cell Genet.* 15, 282-298.
55. Kataoka, M., Kawamura, M., Hamamoto, K., Takemiya, M., Miki, Y. (1989): Radiation-induced oesophageal stricture in a case of Bloom's syndrome. *Clin. Oncol.* 1, 47 – 48.
56. Keutel, J. (1969): Cytogenetische, immunologische und cytologische Familienuntersuchungen bei Bloom-Syndrom. *Humangenetik* 8, 142-157.
57. Keutel, J., Marghescu, S., Teller, W. (1967): Bloom-Syndrom. Bericht über einen Fall mit dermatohistologischen, endokrinologischen, immunologischen und cytogenetischen Untersuchungen. *Z. Kinderheilk.* 101, 165-180.
58. Kondo, N., Motoyoshi, F., Mori, S., Kuwabara, N., Orii, T., German, J. (1992): Long-term study of the immunodeficiency of Bloom's syndrome. *Acta. Paediatr.* 81, 86-90.

59. Kuhn, E.M. (1980): Effects of X-irradiation in G1 and G2 on Bloom's syndrome and normal chromosomes. *Hum. Genet.* 54, 335-341.
60. Latt, S.S. (1973): Microfluorometric detection of deoxyribonucleic acid replication in human metaphase chromosomes. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 70, 3395-3399.
61. Langlois, R.G., Bigbee, W.L., Jensen, R.H., German, J. (1989): Evidence for increased in vivo mutation and somatic recombination in Bloom's syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 86, 670-674.
62. Lechter, J.F., Kaighn, M.E., Jetten, A.M., Groden, J., German, J. (1983): Bloom's syndrome cells have an abnormal serum growth response. *Exp. Cell. Res.* 145, 381-388.
63. Lonn, U., Lonn, S., Nylen, U. (1990): Increased levels of 5-fluorouracil-induced DNA lesions in Bloom's syndrome. *Int. J. Cancer* 45, 494 – 499.
64. McDaniel, L.D., Schulz, R.A. (1992): Elevated sister chromatid exchange phenotype of Bloom syndrome cells is complemented by human chromosome 15. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 89, 7968-7972.
65. Neff, N.F., Ellis, N.A., Ye, T.Z., Noonan, J., Huang, K., Sanz, M., Proytcheva, M. (1999): The DNA helicase activity of BLM is necessary for the correction of the genomic instability of bloom syndrome cells. *Mol. Biol. Cell.* 10, 665-676.
66. Oto S., Miyamoto, S., Kudoh, F., Horie, H., Kinugawa, N., Okimoto, Y. (1992): Treatment for B-cell-type lymphoma in a girl associated with Bloom's syndrome. *Clin. Genet.* 41, 46 – 50.
67. Otten, B.J., Wit, J.M. (1992): Growth hormone therapy in dysmorphic syndromes and chronic disease. *Tijdschr. Kindergeneesk.* 60, 183-191.
68. Passarge, E. (1972): Spontaneous chromosomal instability. *Humangenetik* 16, 151-157.
69. Passarge, E. (1983): Bloom's syndrome. *In*: German, J. (Ed.): *Chromosome Mutation and Neoplasia*; S. 11-21. New York: Alan R. Liss.

70. Passarge, E. (1991): Bloom's syndrome: the German experience. *Ann. Génét.* 34, 179-197.
71. Passarge, E.: (1995): A DNA helicase in full Bloom. *Nature Genet.* 11, 356 – 357.
72. Passarge, E. (2006): Bloom syndrome. *In*: Epplen, J.T., Ganten, D., Ruckpaul, K. (Eds.): *Encyclopedic Reference of Genomics and Proteomics in Medicine*; S. 151-155. Berlin, Heidelberg, New York: Springer International.
73. Passarge, E. (2008): Bloom-Syndrom (BLM). *In*: Passarge, E.: *Taschenatlas Humangenetik*, 3. Aufl.; S. 280-281. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
74. Passarge, E., Bartram, C.R. (1976): Somatic recombination as possible prelude to malignant transformation. *Birth Defects: Original Article Series XII*, 1, 177-180.
75. Passarge, E., Löser, H. (2007): Changes in phenotype of Bloom's Syndrome with new manifestations in adult individuals. *Eur. J. Hum. Genet.* 15, 44.
76. Passarge, E., Plambeck, A., Naujoks, A., Zhu, G.S., Zenker, M. (2000): Increased rate of a sister-chromatid exchanges in a pregnancy at risk for Bloom syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 67, 398.
77. Pippard, Hall, Barker, Bridges (1988): Cancer in homozygotes and heterozygotes of ataxia-teleangiectasia and xeroderma pigmentosum in Britain. *Cancer. Res.* 48, 2929-2932.
78. Risinger, M.A., Gordon, J. (2004): DNA helicase family: The recQ family in genomic stability. *In*: Lennarz, W.J., Lane, M.D. (Eds.): *Encyclopedia of Biol. Chem.* Vol. 3; S. 660-664. Oxford: Academic Press / Elsevier Science.
79. Roa, B.B., Savino, C.V., Richards, C.S. (1999): Ashkenazi Jewish population frequency of the Bloom syndrome gene 2281 delta 6ins7 mutation. *Genet. Test.* 3, 219-221.
80. Rüdiger, H.W., Bartram, C.R., Harder, W., Passarge, E. (1980): Rate of sister chromatid exchanges in Bloom syndrome fibroblasts reduced by cocultivation with normal fibroblasts. *Am. J. Hum. Genet.* 32, 150-157.

81. Peleg, L., Pesso, R., Goldman, B., Dotan, K., Omer, M., Friedman, E., Berkenstadt, M., Reznik-Wolf, H., Barkai, G. (2002): Bloom syndrome and Fanconi's anemia: rate and ethnic origin of mutation carriers in Israel. *Isr. Med. Assoc.* 4, 95-97.
82. Sack, S.Z., Liu, Y., German, J., Green, N.S. (1998): Somatic hypermutation of immunoglobulin genes is independent of the Bloom's syndrome DNA Helicase. *Clin. Exp. Immunol.* 112, 248-254.
83. Sanz, M.M., German, J. (2006): Bloom's Syndrome. GeneReviews, University of Washington, Seattle (www.genetests.org).
84. Sanz, M.M., Proytcheva, M., Ellis, N.A., Holloman, W.K., German, J. (2000): BLM, the Bloom's syndrome protein, varies during the cell cycle in its amount, distribution, and co-localization with other nuclear proteins. *Cytogenet. Cell. Genet.* 91, 217-223.
85. Schroeder, T. M., German, J. B. (1974): Bloom's syndrome and Fanconi's anemia: demonstration of two distinctive patterns of chromosome disruption and rearrangement. *Humangenetik* 25, 299-306.
86. Shahrabani-Gargir, L., Shomrat, R., Yaron, Y., Orr-Urtreger, A., Groden, J., Legum, C. (1998): High frequency of a common Bloom syndrome Ashkenazi mutation among Jews of Polish origin. *Genet. Test.* 2, 293-296.
87. Smithies, O. (1993): Animal models of human genetic diseases. *Trends. Genet.* 9, 112-116.
88. Stern, C. (1935): The behavior of unstable gene loci-an hypothesis. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 21, 202-208.
89. Sturtevant, A.H., Beadle, G.W. (1962): Genes and phenotypes. In: Sturtevant, A.H., Beadle, G.W. (Eds.): *An Introduction to Genetics*; S. 334-355. New York: Dover Publications.
90. Sun, X., Becker-Catania, S.G., Chun, H.H., Hwangm, M.J., Huo, Y., Wang, Z., Mitui, M., Sanal, O., Chessa, L., Crandall, B., Gatti, R.A. (2002): Early diagnosis of ataxia-telangiectasia using radiosensitivity testing. *J. Pediatr.* 140, 724-731.

91. Swift, M., Reitnauer, P.J., Morrell, D., Chase, C.L. (1987): Breast and other cancers in families with ataxia telangiectasia. N. Engl. J. Med. 316, 1289-1294.
92. Thiel, J., Passarge, E. (2008): Präimplantationsdiagnostik. Eine Analyse aus medizinischer, genetischer, rechtlicher und ethischer Sicht; Duisburg-Köln: WiKu-Wissenschaftsverlag Dr. Stein. S. 66 ff.
93. Thomas, P. (1981): Das Bloom Syndrom. Pädiat. Prax. 24, 283 – 289.
94. Thomas, E.R., Shanley, S., Walker, L., Eeles, R. (2008): Surveillance and treatment of malignancy in Bloom syndrome. Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.) 20, 375-379.
95. Wolff, S., Perry, P. (1974): Differential Giemsa staining of sister chromatids and the study of chromatid exchanges without autoradiography. Chromosoma 48, 341-353.
96. Wu, L., Chan, K.L., Ralf, C., Bernstein, D.A., Garcia, P.L., Bohr, V.A., Vindigni, A., Janscak, P., Keck, J.L., Hickson, I.D. (2005): The HRDC Domain of *BLM* is required for the dissolution of Holliday junctions. Eur. Mol. Biol. Org. J. 24, 2679-2687.
97. Zenker, M., Kraus, R., Dörr, H.G. (1999): Bloom-Syndrom. Ein erbliches Kleinwuchssyndrom. Monatsschr. Kinderheilkd. 147, 1014-1017.

7 ANHANG

7.1 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
Ca	Carcinom
Ca.	Circa
D.m.	Diabetes mellitus (Typ I = Typ I-D.m., Typ II = Typ II-D.m.)
DNA/DNS	Deoxyribonucleic acid/Desoxyribonukleinsäure
Ggf.	Gegebenenfalls
Ig	Immunglobulin
J	Jahr
K.A.	Keine Angaben
M	Männlich
SCE	Schwesterchromatidenaustausch (Sister Chromatid Exchange)
SD	Standard Deviation, Standardabweichung
SSM	Schwangerschaftsmonat
SSW	Schwangerschaftswoche
Tab.	Tabelle
W	Weiblich
Z. B.	Zum Beispiel

7.2 RÜCKMELDEBOGEN

- Vorbereitung für ein Gespräch im Institut für Humangenetik in Essen -

Meine aktuelle Adresse:

Meine Telefon - / Faxnummer:

Meine Email-Adresse:

Meine letzte Untersuchung durch

Prof. Dr. med. E. Passarge: (Ort / Jahr)

Seit der letzten Untersuchung sind
folgende Probleme bzw. Fragen
aufgetreten:

.....

Wir bieten Ihnen folgende Termine im
Institut für Humangenetik in Essen an:

☐ **Montag, den 14.06.2003 gegen 14:00 Uhr**

☐ **Dienstag, den 24.06.2003 gegen 16:30 Uhr**

Bitte kreuzen Sie den bevorzugten Termin an; wenn Sie zu
keinem der Termine kommen können, geben Sie bitte

zwei von Ihnen bevorzugte andere Termine an:

Wie früher, befinde ich mich im:

Institut für Humangenetik (Adresse siehe oben)

Institutsgruppe I (IG I)

2.Etage, Bauteil C

(Melden sie sich bitte im Sekretariat Zimmer 4)

Bitte senden Sie diesen Rückmeldebogen (Freiumschlag beigelegt) an mich zurück.

8 DANKSAGNUNG

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. E. Passarge für die Bereitstellung des Themas, immerwährende Erklärungen und Hilfestellungen, kreative Gespräche, ein immer offenes Ohr und unendliche Geduld.

Des weiteren bedanke ich mich bei den Mitarbeitern der *Bloom's Syndrome Registry* (J. German & N.A. Ellis) u.a. für die Bereitstellung der Daten aus den molekulargenetischen Untersuchungen.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei den Patienten, ihren Familien und betreuenden Ärzten für die Teilname an dieser Arbeit.

9 LEBENSLAUF

Persönliche Daten

Name	Heiko Löser
Wohnort	Dortmund
Geburtsdatum/ -ort	09.05.1980 in Castrop-Rauxel
Familienstand	verheiratet, ein Kind

Schul Ausbildung & Zivildienst

08/1990 – 08/1999	St. – Antonius – Gymnasium, Lüdinghausen
09/1999 – 2000	Zivildienst als Rettungssanitäter; Deutsches Rotes Kreuz, Kreisverband Coesfeld

Studium

10/2000 – 12/2006	Medizinstudium, Universität Duisburg-Essen
08/2003 – 09/2004	Semmelweis Universität, Budapest/Ungarn (ERASMUS-Stipendium über zwei Semester)
10/2005 – 12/2006	Praktisches Jahr im Elisabeth-Krankenhaus Essen Wahlfach: Gynäkologie

Berufliche Tätigkeit

Seit 01/2007	Assistenzarzt in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Marien-Hospital, Witten
--------------	---